Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

ZUR KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND KARZINOME UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ALKOHOLKONSUMVERHALTENS UND HNO-ÄRZTLICHER ZUSATZBEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ulrich G. Karl
aus Roth

19 83

1983 № 208

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

ZUR KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND KARZINOME UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ALKOHOLKONSUMVERHALTENS UND HNO-ÄRZTLICHER ZUSATZBEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ulrich G. Karl
aus Roth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. V. BECKER

Referent : Prof. Dr. O. P. HORNSTEIN

Tag der mündlichen Prüfung : 20.06.1983

INHALTSVERZEICHNIS

3 A) Einleitung
3 1) Definition und Klassifikation oraler Leukoplakien
5 2) Morphologie und Histologie
7 3) Bisheriger Kenntnisstand
11 B) Beschreibung der Studie
11 1) Der Sonderforschungsbereich 118 der DFG
12 2) Wesen unserer Studie (Art der Untersuchung)
13 3) Fragestellung
14 C) Patientengut
14 1) Leukoplakie- und Karzinompatienten
15 2) Kontrollgruppe
16 D) Art und Umfang der Datenerhebung und -kontrolle
16 1) Leukoplakiebogen, Untersuchungsumfang und Dokumentation
19 2) Datenkontrolle durch Vergleich Originalbogen / Rechnerausdruck
20 3) Datenkontrolle durch spezielle Fehlersuchprogramme
21 E) Angewandte statistische Auswertungsverfahren
21 1) Häufigkeitsauszählungen (frequencies, crosstabs)
22 2) "matched pairs"
23 3) Mc.Nemar - Test
24 4) Paardifferenzen (t - Test für paarige Stichproben)
26 F) Konkretes Vorgehen bei der Auswertung und Datenmodifikation
26 1) Auswertungsdurchführung (Rechner, Betreuung)
27 2) Zusammenfassung der HNO - Variablen
28 3) Datenmodifikation der Variablen des Alkoholkonsumverhaltens
32 G) Ergebnisse
32 1) Anteil der Diagnosegruppen am Gesamtpatientengut
33 2) Alters- und Geschlechtsverteilung
38 3) Übereinstimmung klinische Diagnose / endgültige Zuordnung
40 4) HNO - ärztliche Befunde
45 5) Berufsstruktur
47 6) Gegenüberstellung der Anamneseantworten der Leukoplakiepatienten zu denen einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe
47 a) allgemeiner Teil
53 b) Alkoholauswertung

UNIV. LEIPZIG

66 H) Diskussion
66 1) Häufigkeit der einzelnen Leukoplakietypen
67 2) Alters- und Geschlechtsverteilung
69 3) Übereinstimmung klinische Diagnose / endgültige Zuordnung
70 4) HNO - Befunde
72 5) Berufsstruktur
74 6) Ätiologie
74 a) Anamnesedaten allgemein
77 b) Alkoholkonsumverhalten
82 I) Zusammenfassung
89 J) Ausblick sowie Ansatzpunkte und Verbesserungsvorschläge für weitere Arbeiten
91 K) Literaturverzeichnis
103 L) Anhang
I 1) Erhebungsbogen ("Leukoplakiebogen")
XXV 2) Wertetabellen der Ergebnisse beim Mc.Nemar - Test

ZUR KLINIK UND ÄTIOLOGIE ORALER LEUKOPLAKIEN UND KARZINOME UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ALKOHOLKONSUMVERHALTENS UND HNO-ÄRZTLICHER ZUSATZBEFUNDE

A) Einleitung

A1) Definition und Klassifikation oraler Leukoplakien

Seit VAN SWIETEN (129) 1789 erstmals grauweiße Flecken der Mundschleimhaut beschrieb und Ernö SCHWIMMER (108,109) dafür 1877 den rein deskriptiven Begriff "Leukoplakia (= weiße Fläche) buccalis" prägte, hat es weder an Versuchen gefehlt, eine allgemein anerkannte Definition für die Bezeichnung "Leukoplakie" zu finden, noch eine einheitliche Klassifikation zu erzielen. Die Begriffsunsicherheit, was man denn noch als Leukoplakie bezeichnen solle und was nicht mehr, führte einerseits zu interdisziplinären Verständigungsproblemen zwischen Klinikern und Pathologen und setzte andererseits die direkte Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Arbeiten herab, wenn jeweils andere Leukoplakiedefinitionen zugrunde gelegt waren.

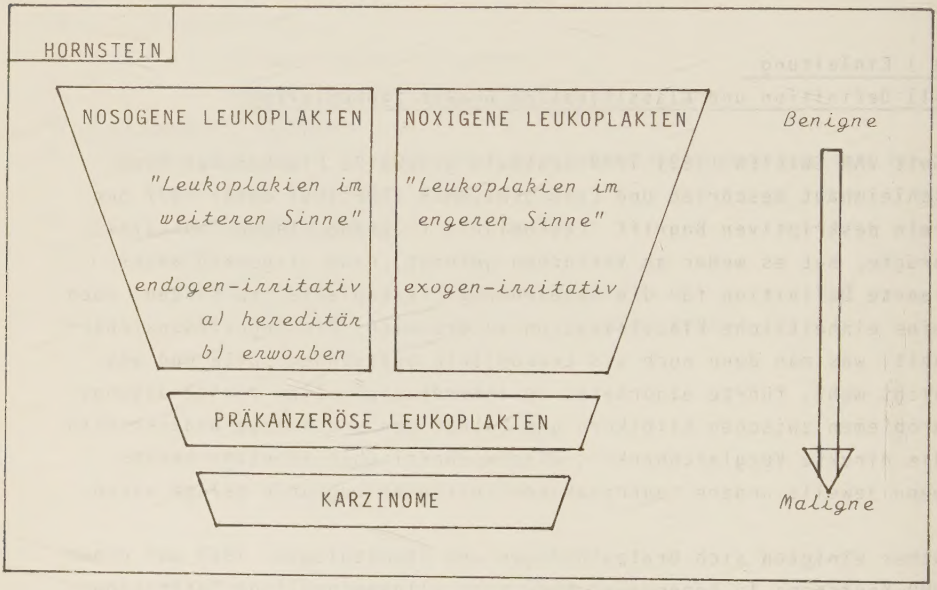
Daher einigten sich Oralpathologen und Stomatologen 1967 auf einer WHO-Konferenz in Kopenhagen über eine allgemeingültige Definition:

> *Leukoplakie = weißer, nicht abwischbarer, keiner definierten Krankheit zuzuordnender Schleimhautbezirk (88)*

Diese Begriffsbestimmung hat nun den Nachteil, daß weiße Schleimhautveränderungen, die Teilmanifestationen einer übergeordneten Erkrankung sind, sicher als nosogen diagnostiziert werden müssen und per definitionem dann nicht mehr als Leukoplakien bezeichnet werden dürften.

Das Paradoxon, einen rein deskriptiven Begriff (Leukoplakie = weiße Fläche) nicht mehr rein deskriptiv für alle weißlichen Verhornungsanomalien der Mundschleimhaut anwenden zu können, sondern ihn weitergehend differentialdiagnostisch abgrenzen zu müssen, führte bei uns zur Erweiterung der o.g. WHO-Definition unter Einbeziehung

von nosogenen Leukoplakien als sogenannte "Leukoplakien im weiteren Sinne". Wir verwenden daher folgende Klassifikation nach HORNSTEIN (52):



Neben dieser für unsere Art der Untersuchung relevanteren Einteilung nach patho-histologischen und ätiologischen Gesichtspunkten sind noch klinisch-deskriptive Klassifikationsschemata gebräuchlich:

1) nach PINDBORG (1963)	a) homogene Leukoplakie b) gesprenkelte Leukoplakie
2) nach SUGAR/BANOCZY (1959)	a) Leukoplakia simplex b) Leukoplakia verrucosa c) Leukoplakia erosiva

A2) Morphologie und Histologie

Vor der Darstellung der histologischen Kriterien, die letztenendes die Einordnung von Leukoplakien in unser Klassifikationsschema bestimmten, gilt es, sich über die Morphologie leukoplakischer Veränderungen im klaren zu sein:

Jede orale Leukoplakie ist eine Verhornungsanomalie des Mundschleimhautepithels, das ja normalerweise nicht keratinisiert ist (Ausnahme: harter Gaumen, Gingiva, Pap. filiformes linguae (52)). Auf endogene (dermato-venerologische Erkrankungen) oder exogene (Noxen) Reize reagiert die Mundschleimhaut mit Verdickung des Plattenepithels und gleichzeitiger Hyperkeratose, bei einer präkanzerösen Leukoplakie kommt im weiteren noch Gewebsatrophie sowie Zelldysplasie hinzu.

Die dabei typische Weißfärbung des betroffenen Schleimhautbezirks erklärt sich durch eine Änderung des optischen Brechungsindex infolge der zunehmenden Verhornung (52), so daß sich das in den subepithelialen Gefäßen zirkulierende Blut nicht mehr farbgebend auswirken kann (30).

Für die Unterteilung in nosogene, noxigene und präkanzeröse Leukoplakien waren folgende histologische Merkmale ausschlaggebend. Da bei den "Leukoplakien im weiteren Sinne" jedoch eine Vielzahl von Grunderkrankungen in Betracht kommt mit jeweils anderen feingeweblichen Kriterien, sollen stellvertretend nur die histologischen Kennzeichen des Lichen ruber mucosae als der weitaus häufigsten Ursache nosogener Leukoplakien aufgeführt werden.

Histologische Kriterien des Lichen ruber mucosae (104)

- *Unterschiedlich stark verbreitertes stratum granulosum*
- *Basale hydropische Degeneration*
- *Bandförmiges, subepitheliales Infiltrat aus lymphomonozytären Zellen mit Invasion in basale Zellagen*
- *Sägezahnartige Akanthose oder Epithelatrophie*
- *Verstärkte suprabasale Keratinisierungstendenz*

Histologische Merkmale einer benignen noxigenen Leukoplakie (104)

- *Pathologische (= nicht lokalisationsbedingte) Ortho-, Para- oder gemischte Hyperkeratose*
- *Gleichförmige Akanthose (18)*
- *Sehr häufig verstärkte Zellvakuolisierung im stratum spinosum*
- *Mäßig ausgeprägtes, meist nur locker lymphomonozytäres Infiltrat, perivaskulär oder diffus in der Propria, ohne Plasmazellen*

Histologische Kennzeichen einer präkanzerösen Leukoplakie (8,9,17,63,80,86,91,98,101,104,115,141)

- *Unphysiologische, überwiegend parakeratotische Verhornung*
- *Unregelmäßiges Oberflächenrelief*
- *Unregelmäßige Akanthose*
- *Zunahme der mitotischen Aktivität*
- *Fokaler bis konfluierender basaler Polaritätsverlust*
- *Störung der epithelialen Schichtstruktur*
- *Einzelzellatypien (Kernhyperchromasie, Kernpolymorphie, Verschiebung der Kern/Plasma-Relation, atypische Mitosen, Einzelzelldyskeratosen (33))*
- *Mäßiges bis starkes Rundzellinfiltrat mit reichlich Plasmazellen und eventuell Russell-Bodies*

Ferner wird bei den präkanzerösen Leukoplakien noch nach dem Schweregrad der Entartung unterschieden (51) :

- *Dysplasiegrad 1: geringe oder fokale Dysplasie (herdförmig in den unteren Epithellagen)*
- *Dysplasiegrad 2: stark ausgeprägte, bandförmig konfluierende Dysplasie*
- *Dysplasiegrad 3: Dysplasie der gesamten Epithelbreite, bei Aufhebung jeder Epithelschichtung identisch mit einem "carcinoma in situ" (1,17,64,111,141)*

A3) Bisheriger Kenntnisstand

Daß heute eine ganze Reihe von Erkrankungen bekannt ist, die als eines ihrer Symptome auch orale Leukoplakien mit sich bringen, zeigt eine Zusammenstellung von HORNSTEIN (51):

Erbliche Leukoplakien

- *Weißer epithelialer Schleimhautnaevus*
- *Leuködem (rassisch, konstitutionell)*
- *"Benigne intraepitheliale Dyskeratosis" (Wittkop - v. Sallmann)*
- *Dyskeratosis follicularis DARIER*
- *Dyskeratosis congenita (Zinsser - Cole - Engman)*
- *Pachyonychia congenita (Jadassohn - Lewandowsky)*
- *Epidermolysis hereditaria bullosa dystrophicans*
- *Lipoidproteinosis (Urbach - Wiethe)*
- *Fibromatosis gingivae hereditaria*

Endogen-irritative Leukoplakien

- *Chronisch hyperplastische oder granulomatöse Mykosen*
- *Chronisch entzündliche Leukoplakie anderer Ätiologie (z.B. Glossitis interstitialis luica)*
- *Lichen ruber mucosae*
- *Pemphigus mucosae cicatricans*
- *Lichen sclerosus et atrophicans*
- *Circumscripte Sklerodermie*
- *Lupus erythematodes*
- *Pityriasis rubra pilaris*
- *Fixe Arzneimittelenantheme*
- *Hypovitaminosis A*
- *Fokale epitheliale Hyperplasie (M. Heck)*
- *Viruspapillom*
- *Leukoplakie über granularzell. Neurom, verruciform. Xanthom usw.*

Die Mehrzahl dieser Krankheitsbilder ist jedoch relativ selten, so daß für unsere Zwecke einer statistischen Auswertung nur dem Lichen ruber mucosae aufgrund der ausreichend großen Fallzahlen in unserem Patientengut Bedeutung zukommt.

Seit der Lichen ruber 1869 von WILSON erstmals beschrieben wurde (144), haben viele Autoren versucht, die unbekannte Ätiologie und Pathogenese dieser papulösen Dermatose zu erklären. Die dabei zur Diskussion gestellten, ätiologisch möglicherweise relevanten Faktoren sind:

- Virale Infekte (105,128,136)
- Berufsbedingte Faktoren (45)
- Nervöse Störungen (47,68,76,105,131,136)
- Genetische Belastungen (21,22,105)
- Autoimmunologische Prozesse (124,126)
- Systemische Stoffwechselstörungen (39,55,70,95,105)
- Arzneimittelwirkungen (23,37,42,105,136)
- Chemische Noxen (105)
- Chronische Hepatopathien (48,53)
- Schweißdrüsenfehlfunktion (136)

Ähnlich vielfältig sind auch diejenigen physikalischen und chemischen Noxen, die für die direkte Entstehung von Leukoplakien verantwortlich gemacht werden (⇒noxigene Leukoplakien):

Mechanische Noxen (6,18,50)
Schadhafte Zähne / Schlechte Füllungen / Okklusionsstörungen / Wangenkauen / Schlechtsitzender Zahnersatz → Scheuern und Druckstellen / Leukoplakie über vorstehendem Schleimhauttumor

Physikalische Noxen (50)
Leukoplakie nach Bestrahlungstherapie / Thermische Noxen durch reverse smoking

Chemische Noxen
Rauch-, Kau-, Schnupftabak (6,18,20,41,49,86,94,97,98,108, 113,116,134,135,139,141) / Konzentrierter Alkohol (6,18, 136,143) / Bethel (77) / Bakterienzerfallsprodukte (18) / Blei, Quecksilber, Benzol (18)

Elektrochemische Noxen (6,18,50)
Potentialdifferenz verschiedener Metalle im Mund

Infektiöse Noxen
Candidainfektion (6,18,20,56,94) / Virusinfektion (18,31)

Darüberhinaus sind Pathologen wie Kliniker heute allgemein der Ansicht, daß das Zustandekommen einer noxigenen Leukoplakie auf dem gleichzeitigen Zusammentreffen mehrerer leukoplakigener Faktoren beruht (5,6,7,20,27,28,62,73,77,81,87,89,90,96,98,115,120, 140,141), wobei aber letztlich noch unklar ist, wie stark die einzelnen Parameter zu diesem multifaktoriellen Zusammenspiel beitragen.

Bei den präkanzerösen Leukoplakien wird zwischen primären (obligaten) und sekundären Präkanzerosen unterschieden. Als primär präkanzerös werden dabei solche Leukoplakien bezeichnet, die (fast) immer zu einer Krebsentstehung führen: z.B. Leukoplakien beim Morbus Bowen, der Dyskeratosis congenita, der Polykeratosis Touraine, der sogenannten floriden oralen Papillomatose (Rock - Fisher) oder etwa die "speckled leukoplakia" nach Pindborg. (13,104)

Sekundär präkanzeröse Leukoplakien dagegen haben sich aus ursprünglich benignen Veränderungen entwickelt - meist aus noxigenen Läsionen; es ist jedoch eine maligne Entartung auch auf dem Boden eines Lichen ruber möglich (67,103,105). So soll die Wahrscheinlichkeit eines oralen Karzinoms bei Lichen-Patienten 10 bis 20 mal höher sein als die eines oralen Ca in der Bevölkerung allgemein (24).

Die Transformationsrate von Leukoplakien in maligne Formen wird dabei meist mit Werten zwischen 3,5% und 6% angegeben (6,28,63, 79,90,92,94,96,116). Hierbei ist jedoch ausschlaggebend, wie weit die Grenze der malignen Entartung gezogen wird (Dysplasiegradbestimmung). Weiterhin ist das Ergebnis noch regional unterschiedlich und auch vom Patientengut sowie natürlich vom Nachbeobachtungszeitraum abhängig, so daß in der Literatur auch Transformationsraten von 0,9% (78) bis 13,2% (8) zu finden sind. (18)

Die benigne Leukoplakie kann daher als erstes Anzeichen einer Organisationsstörung des Schleimhautepithels angesehen werden, die beim Fortbestehen der ursächlichen Reize (Virchow'sche Reiztheorie), durch Summationseffekte langeinwirkender ätiologisch relevanter Faktoren (18,73) und beim Nachlassen der körpereigenen Abwehrmechanismen (daher gehäuft bei älteren Patienten!) in malignes

Wachstum übergehen kann.

Ob andererseits auch wirklich jedes Karzinom auf einer leukoplakischen Vorstufe entsteht (vgl. Versuch von A. FREEDMAN (34)) oder ob es auch Ca-Entstehung auf unveränderter Schleimhaut gibt, ist nicht leicht zu entscheiden. GUPTA und MEHTA (40) fanden orale Karzinome immer nur nach vorausgegangenen präkanzerösen Läsionen (Leukoplakie, Lichen ruber etc.), SILVERMAN (117) fand Karzinome 5,8 mal häufiger auf Leukoplakien als auf unveränderter Schleimhaut (ähnliche Werte gibt auch GANGADHARAN (35) an). Nach EINHORN und WERSÄLL dagegen ist die Wahrscheinlichkeit einer Karzinomentstehung auf Leukoplakie wiederum 50 bis 100 mal größer als auf normaler Schleimhaut (28).

B) Beschreibung der Studie

B1) Sonderforschungsbereich 118 der DFG, Projekt C1

Seit Anfang 1976 wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 118 an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg das Projekt C1 ("Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie Karzinomen der Mundschleimhaut") gefördert.

Im Verlauf dieser Langzeitstudie werden pro Patient bei der Erstuntersuchung etwa 360

- anamnestische
- dermatologisch-klinische
- labormedizinische
- HNO-ärztliche und
- zahnärztliche

Parameter festgehalten. Außerdem werden die Patienten - soweit möglich - nach einem geeigneten Zeitraum nachuntersucht (das Herausfinden geeigneter Folgeuntersuchungsintervalle ist gleichfalls ein Anliegen dieses Projekts).

Nachdem E. SCHIRNER (104) beim Stande von 255 untersuchten Patienten bereits eine Auswertung der Erstuntersuchungen durchgeführt hatte, galt es, diese Ergebnisse bei höheren Fallzahlen nachzuprüfen und darüberhinaus mit den Werten einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

Aufgrund der Vielzahl der vorhandenen Daten wurde die weitere Auswertung wie folgt aufgeteilt:

▶Diese Arbeit (U. KARL): ERSTUNTERSUCHUNGEN; Allgemeine Anamnese, HNO-Untersuchungen, Übereinstimmung klinische Diagnose/endgültige Diagnose, Berufe, Alkohol

▶W. GOLLNAST: ERSTUNTERSUCHUNGEN; Lokalisation, Grundkrankheiten bei den nosogenen Leukoplakien, Basiserkrankungen der Präkanzero-

sen, Candidabesiedlung, Rauchen

▶C. STÜHLER: ERSTUNTERSUCHUNGEN; Vergleich der Laborbefunde mit den Werten einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe

▶F. SCHIRNER: ERSTUNTERSUCHUNGEN; Zahnärztliche Befunde

▶F. SCHÖNBERGER: NACHUNTERSUCHUNGEN; Longitudinalverhalten

B2) Art der Untersuchung

Da bei dieser Studie aus einer Vielzahl von klinischen und labormedizinischen Befunden sowie einer großen Zahl anamnestischer Angaben eine Reihe von leukoplakie- bzw. karzinomrelevanten Faktoren herausgefiltert werden sollte, kann man bei dieser retrospektiven Untersuchung nicht von einer kontrollierten Studie sprechen. Dazu hätten von vorneherein die Prüfgrößen und Testverfahren festgelegt sein müssen, um damit eine vorhandene Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen (konfirmative Datenanalyse).

Wir dagegen betrieben eine EXPLORATIVE DATENANALYSE, d.h. wir überprüften mittels unterschiedlicher Auswertungsverfahren eine große Anzahl von Variablen in der Hoffnung auf eventuelle statistische Auffälligkeiten (sog. "data snooping"). Je größer die Zahl der verwendeten Statistikprozeduren aber ist, desto größer wird auch die Wahrscheinlichkeit, durch Zufall ein vermeintlich signifikantes Ergebnis zu produzieren.

Daher ist die vorliegende Untersuchung dem Wesen nach als eine EMPIRISCHE STUDIE zu bewerten (Pilotstudie). Aufgrund der Gefahr eines möglichen Zufallsergebnisses (solange herumprobieren, bis irgend ein Ergebnis herauskommt) wird daher der Begriff "statistische Signifikanz" nach Möglichkeit umgangen und stattdessen bevorzugt mit den Ausdrücken Überschreitungs- und Irrtumswahrscheinlichkeit gearbeitet.

B3) Fragestellung

Im einzelnen soll bei der vorliegenden Arbeit folgenden Fragen nachgegangen werden:

- *Wie ist die Verteilung der einzelnen Leukoplakietypen in unserem Patientengut?* (siehe Kap. G1 und H1)
- *Wie stark sind die einzelnen Altersklassen und die Geschlechter in den Diagnosegruppen vertreten?* (siehe Kap. G2 und H2)
- *Wie vertrauenswürdig ist die rein klinische Diagnose?* (siehe Kap. G3 und H3)
- *Tritt bei malignoeren oralen Befunden ein gehäufter Simultanbefall im Kehlkopf auf?* (siehe Kap. G4 und H4)
- *Geben Entzündungszeichen im HNO-Bereich bzw. bestimmte Symptome einen Hinweis auf das Vorliegen von Larynxveränderungen?* (siehe Kap. G4 und H4)
- *Sind einzelne Berufsgruppen bei bestimmten Leukoplakietypen stärker vertreten?* (siehe Kap. G5 und H5)
- *Bei welchen Anamneseparametern ergibt sich ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen Leukoplakiepatienten und Kontrollgruppe?* (siehe Kap. G6a und H6a)
- *Wie verhalten sich die 4 Leukoplakiegruppen hinsichtlich ihres Alkoholkonsums?* (siehe Kap. G6b und H6b)
- *Ist beim Alkohol eher die tägliche Menge oder die insgesamt aufgenommene Menge ausschlaggebend?* (siehe Kap. G6b und H6b)

C) Patientengut

C1) Leukoplakie- und Karzinompatienten

Die Leukoplakiestudie umfaßt bisher 408 Patienten mit benignen nosogenen, benignen noxigenen sowie präkanzerösen oralen Leukoplakien und Mundschleimhaut-Karzinomen, wobei Veränderungen im Bereich des Lippenrots ausgeklammert wurden (da hier Lichteinflüsse bei der Entstehung ausschlaggebend sind).

Die Patienten für diese Studie wurden dabei auf 3 verschiedenen Wegen gewonnen:

a) Alle AMBULANTEN und STATIONÄREN Patienten der DERMATOLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK Erlangen wurden zusätzlich ganz gezielt auf intraorale Leukoplakien und Karzinome hin untersucht

b) Die an der Untersuchung mitarbeitenden Universitätskliniken (HNO-KLINIK; ZMK-KLINIK) überwiesen Patienten mit entsprechenden Anomalien.

c) Auf Informationsveranstaltungen wurden auch NIEDERGELASSENE ÄRZTE im nord-ost-bayerischen Raum auf die Studie aufmerksam gemacht und um Überweisung davon betroffener Patienten gebeten.

Alle diese Patienten wurden im Zeitraum zwischen dem 12.01.1976 und dem 07.07.1980 für einige Tage in der Dermatologischen Universitätsklinik stationär aufgenommen und einer Reihe von Untersuchungen unterzogen:

- umfangreiche Anamneseerhebung ("Leukoplakiebogen", s. Anhang)
- dermatologisch-klinische Untersuchung (mit mykol. Abstrich)
- Labordiagnostik (Blut, Urin etc.)
- histologische Untersuchung der Gewebeentnahmen
- HNO-ärztliche Untersuchung (HNO-Klinik)
- zahnärztliche Untersuchung (ZMK-Klinik)

C2) Kontrollgruppe

Zum Vergleich der anamnestischen Angaben war des weiteren eine schleimhautgesunde Kontrollgruppe zu erstellen. Dabei wurde auf 137 Kontrollpatienten einer früheren Arbeit (69) zurückgegriffen, wo

- Klinikangehörige,
- Altersheiminsassen und
- Betriebsangehörige großer Erlanger Firmen (Siemens-Elektrowerke und Paul-Gossen-Werke)

die Vergleichsgruppe bildeten.

Da jedoch diese 137 Patienten noch nicht ausreichten - die größte zu vergleichende Leukoplakiediagnosegruppe umfaßt immerhin 177 Fälle - wurden weitere 81 Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen. Dabei handelt es sich entweder um

- schleimhautgesunde Begleitpersonen ambulanter Patienten oder
- um Patienten mit dermatologischen Minimalbefunden (Furunkel, Warze etc.; Dermatosen also, die nicht in Zusammenhang mit einem Konsumfehlverhalten stehen).

Diese nun insgesamt 218 Kontrollpatienten wurden ebenso gemäß unserem "Leukoplakiebogen" befragt wie die 408 Patienten mit Leukoplakien oder Karzinomen auch. Von den klinischen Untersuchungen wurde nur der mykologische Abstrich auch bei den Kontrollen durchgeführt.

D) Art und Umfang der Datenerhebung und Kontrolle

D1) Leukoplakiebogen, Untersuchungsumfang und Dokumentation

Leukoplakiebogen:

Als Basis der Untersuchung diente ein 24-seitiger Erhebungsbogen, in den die Antworten auf Anamnesefragen sowie Untersuchungsergebnisse EDV-gerecht als Zahlencodes eingetragen wurden (ein Abdruck des gesamten Bogens befindet sich im Anhang, Seite I - XXIV).

Anamnese:

Alle unsere Leukoplakie- und Kontrollpatienten wurden von Stationsärzten unserer Klinik gemäß dem "Leukoplakiebogen" befragt, wobei alle Patientengruppen gleichbehandelt werden sollten, um den Untersucher-Bias möglichst minimal zu halten; Ca-Patienten wurden daher auch nicht schonender ausgefragt als alle übrigen Patienten auch.

Insgesamt waren so über 160 Fragen hinsichtlich aller denkbaren sowie z.T. in der Literatur erwähnten ätiologischen Faktoren zu beantworten, wie z.B über

- bereits durchgemachte oder noch manifeste Erkrankungen
- allgemeine Lebensumstände (Umwelt etc.)
- Konsumverhalten

(siehe dazu Anhang, Seite II - XIII).

Besonders intensiv wurden Informationen bezüglich der auch quantitativ einigermaßen faßbaren Parameter "Alkohol" und "Rauchen" eingeholt:

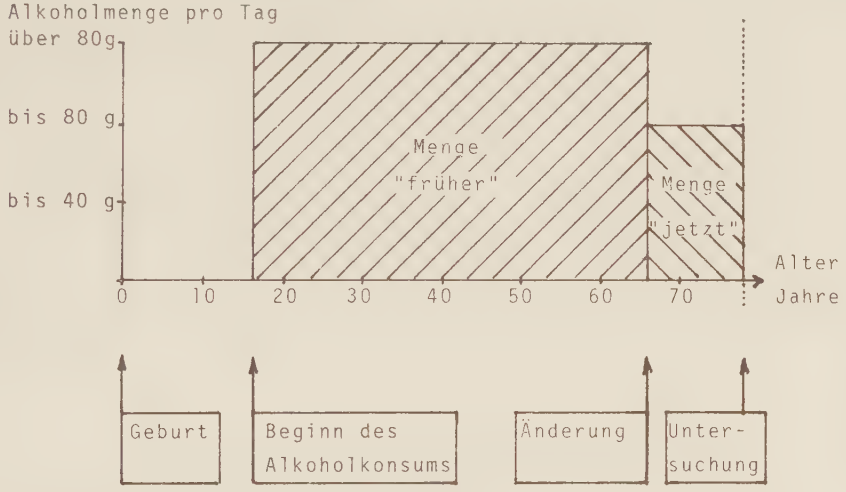
Das BEISPIEL zeigt den Umfang der Anamnese hinsichtlich des Alkoholika-Konsums bei einem zum Untersuchungszeitpunkt 78-jährigem Karzinom-Patienten, der früher Maurer war:

- ALKOHOLMENGE	früher	3 (mehr als 80 g Alkohol)
	jetzt	2 (bis 80 g Alkohol)
- TRINKGEWOHNHEITEN	früher	1 (täglich)
	jetzt	1 (täglich)
- ALKOHOLKONSUM SEIT	früher	600 (Monaten)
	jetzt	144 (Monaten)

- der Alkoholkonsum war seit 144 Monaten (= 12 Jahren) eingeschränkt, seitdem der Patient aus dem Arbeitsleben ausgeschieden war.

Graphisch dargestellt sieht das folgendermaßen aus:

Abb.: 2
BEISPIEL: Alkoholkonsum eines 78-jährigen Karzinompatienten



Dermatologische Untersuchung:
Ferner wurden die Leukoplakiepatienten vom Erstuntersucher zugleich dermatologisch untersucht, wobei die oralen Leukoplakien (bzw. Karzinome) besonders genau examiniert wurden:

- Lokalisation
- Begrenzung
- Form
- Oberfläche
- Niveau
- Größe

(siehe dazu Anhang Seite XVII).

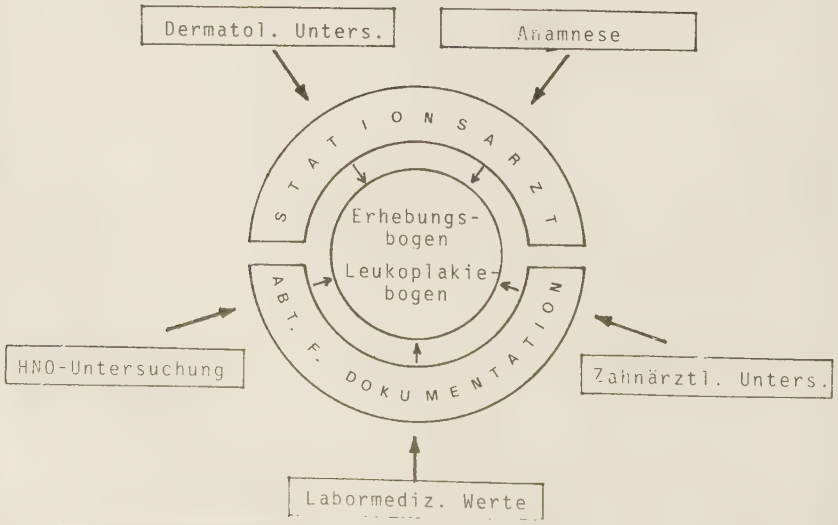
Dokumentation:

Die meisten Anamneseantworten und Untersuchungsergebnisse wurde gleich von Untersucher selbst als Zahlencode eingetragen, da Umrechnungstabellen (wie z.B. für Alkohol auf Seite XII im Anhang) und bei den meisten Variablen auch die zu verwendenden Kodierungsschlüssel im Bogen abgedruckt waren.

Bei Fragen mit vielen Antwortmöglichkeiten (z.B. nach dem Beruf) wurde die Angabe im Klartext eingetragen und erst anschließend in der Abteilung für Dokumentation der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen mittels eines speziellen Zahlenschlüssels als Ziffernfolge codiert.

Dort wurden auch die später eintreffenden Ergebnisse der HNO-ärztlichen und zahnärztlichen Untersuchungen sowie die zahlreichen ermittelten Laborwerte und die histologischen Diagnosen in den Bogen nachgetragen und ebenfalls als Zahlencode verschlüsselt.

Abb.: 3
Informationszusammenführung bei den Leukoplakie- und Karzinompatienten



In der Abteilung für Dokumentation erfolgte außerdem laufend die Eingabe der Daten in den klinikeigenen Rechner PDP 11/34 (zuständig für den Rechner: Herr F. SCHÖNBERGER).

D2) Datenkontrolle durch Vergleich Originalbogen/Rechnerausdruck

Korrektur der Übertragungsfehler:
Um vor der Auswertung eine Kongruenz der Dateninformation auf den Leukoplakiebögen und auf dem Plattenspeicher des Rechners zu gewährleisten, wurde ein Ausdruck der gesamten Daten mit allen Original-Leukoplakiebögen verglichen. So wurde Ziffer für Ziffer kontrolliert, um Übertragungsfehler bei der Dateneingabe herauszufinden:

- pro Patient waren im Durchschnitt 473 Zeichen auf diese Weise zu prüfen
- Dabei waren im Mittel 22 Zeichen pro Patient falsch oder zumindest nicht ganz korrekt (manchmal wurde anstatt der im Bogen eingetragenen Leerstelle (= keine Aussage) die Ziffer 0 (= oft Antwort "nein") eingegeben, was aber eine Verfälschung der Information bedeutet hätte).

Immerhin mußten so 4,7% aller Zeichen von uns ausgebessert werden.

Als nächster Schritt wurde das gesamte Datenmaterial in die Großrechenanlage des Instituts für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg übertragen, in deren Siemens-Rechenanlage (Typ 7541) aufgrund der größeren Rechenkapazität und der dort vorhandenen Auswertungsprogramme die weitere Datenanalyse erfolgte.

D3) Datenkontrolle durch spezielle Fehlersuchprogramme

Formale Fehler:
Am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation fand zunächst mittels Computer eine weitere Datenkontrolle statt, um auch einen Teil derjenigen Fehler zu erfassen, die schon beim Ausfüllen des Erhebungsbogens gemacht wurden.

Dazu wurden als erstes Häufigkeitsauszählungen (frequencies) für die einzelnen Variablen durchgeführt, woraus dann hervorgeht, wie oft dort die verschiedenen Werte (0,1,2,3 etc.) vorkommen. Daraus ist dann auch ersichtlich, ob etwa bei einer einfachen Frage - wo nur die Zahlen 0="nein", 1="ja" und 9="keine Angabe" vorkommen dürfen - auch unsinnige Werte vorhanden sind, die dann korrigiert werden müssen (Zahlen zwischen 2 und 8 sind ja bei derartigen Fragen nicht vorgesehen und dürfen daher nicht auftreten!).

Logische Fehler:
Schließlich wurde noch mit speziellen Fehlersuchprogrammen nach unplausiblen Angaben gesucht. Dabei wurden folgende und ähnliche Verknüpfungen untersucht:

- Vergleich Alkoholkonsumdauern (Summe) / Lebensalter
- Vergleich Rauchdauern (Summe) / Lebensalter
- Angegebene Alkoholmenge aber keine Dauer (und umgekehrt)
- Angegebene Rauchmenge aber keine Dauer (und umgekehrt)
- Angegebene Trinkgewohnheit aber dabei keine Alkoholmenge (und umgekehrt)
- Angegebener Tabakkonsum und gleichzeitige Eintragung "Nichtraucher"

u.v.a.m.

E) Angewandte statistische Auswertungsverfahren

E1) Häufigkeitsauszählungen (frequencies, crosstabs)

Nach Erstellen der einfachen Häufigkeitstabellen (frequencies) und der dadurch möglichen Fehlerkorrektur (siehe Kap. D3) erfolgte als nächster Schritt die Kreuztabellierung (crosstabulation), wieder eine Häufigkeitsauszählung, jetzt aber schon mit der zusätzlichen Unterteilung der 408 Leukoplakiepatienten in die 4 Diagnosegruppen:

Im nachfolgenden Beispiel von links nach rechts die Klasseneinteilung, von oben nach unten die Werte der Variablen W1 (Geschlecht)
Man kann hier beispielsweise erkennen, daß sich in der Gruppe mit noxogenen Leukoplakien 81 Männer (45,8%) und 96 Frauen (54,2%) befinden.

Abb.: 4
Unterschiede der Geschlechtsverteilung in den Diagnosegruppen

* * * * * * * * * * * C R O S S T A B U L A T I O N O F * *
W1 GESCHLECHT BY GN GRUPPE
* *

		GN				
COUNT / ROW PCT / COL PCT / TOT PCT		1. INOSOG.	2. NOXIG.	3. PRAEC.	4. CARC.	ROW TOTAL
W1						
1. MAENNLICH		81	75	41	45	242
		33.5	31.0	16.9	18.6	59.3
		45.8	65.2	64.1	86.5	
		19.9	18.4	10.0	11.0	
2. WEIBLICH		96	40	23	7	166
		57.8	24.1	13.9	4.2	40.7
		54.2	34.8	35.9	13.5	
		23.5	9.8	5.6	1.7	
COLUMN TOTAL		177	115	64	52	408
		43.4	28.2	15.7	12.7	100.0

Mit dieser Methode konnten auf relativ einfache Weise die 4 Leukoplakiepatientengruppen (nosogene L., noxigene L., präkanzeröse L., Karzinome) untereinander verglichen werden.

Mittels dieses Verfahrens wurden die Ergebnisse für folgende Punkte ermittelt:

- Anteil der 4 Diagnosegruppen am Gesamtpatientengut (G1)
- Alters- und Geschlechtsverteilung (siehe Kap. G2)
- Übereinstimmung klinische Diagnose/endgültige Zuordnung (siehe Kap. G3)
- Berufsstruktur (siehe Kap. G5)
- HNO-Auswertung (siehe Kap. G4)

E2) "matched pairs"

Für die anamnestischen Fragen ist im Hinblick auf die Ätiologie von Leukoplakien jedoch eine Gegenüberstellung zu einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe aussagekräftiger als ein Vergleich der 4 Diagnosegruppen miteinander.

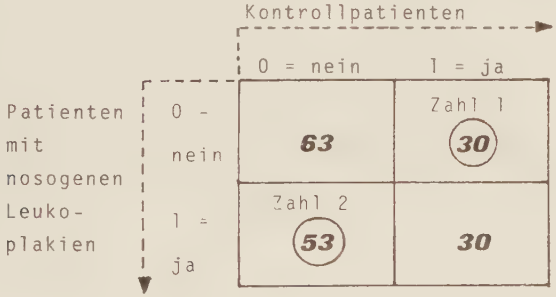
Daher wurde jedem Patienten vom Rechner ein gleichgeschlechtlicher, altersmäßig in etwa entsprechender (zumeist ±5 Jahre, bei der Gruppe mit nosogenen Leukoplakien ±7 Jahre) Kontrollpatient zugewiesen. Dabei durfte ein solcher Vergleichspatient nur 1 mal in ein und derselben Diagnosegruppe verwendet werden (wohl darf er in jeder der 4 Klassen vertreten sein).

Durch dieses "matchen" wurde der Einfluß des Lebensalters und des Geschlechts bei der Auswertung ausgeschaltet (wie aus Kap. G2 ersichtlich unterscheiden sich die 4 Diagnosegruppen z.T. erheblich in ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur). Unser Vergleich der Leukoplakiepatientengruppen mit der jeweiligen Kontrollgruppe baut im weiteren auf dieser Einheit, dem Paar aus Leukoplakiepatient/zugehöriger Kontrollfall auf (sog. "matched pairs").

E3) Mc.Nemar - Test

Einfache Anamnesefragen (ja/nein - Schema) wurden mit Hilfe der Binomialverteilung (Mc.Nemar - Test) auf statistisch auffällige Unterschiede zwischen Leukoplakiepatientengruppen und Kontrollgruppen überprüft. Dabei wurde von den "matched pairs" ausgegangen und für 119 Variablen zunächst Crosstabs-Tafeln nach fogendem Muster erstellt:

Abb.: 5
BEISPIEL: Variable Y108 ("Wird sehr langsam gegessen")
Ergebnis für die Patienten mit NOSOGENEN LEUKOPL.



(missing observations = 1)

Patientenpaare, wo Leukoplakie- und Kontrollpatient jeweils gleiche Antworten gaben, werden nicht weiter beachtet.
In 53 Fällen gaben Patienten mit nosogenen Leukoplakien an, sehr langsam zu essen, während ihre entsprechenden Kontrollfälle dies verneinten (Zahl 2).
Der umgekehrte Fall war jedoch nur 30 mal festzustellen (Zahl 1).

Nun galt es, mit Hilfe des Binomial-Tests festzustellen, ob der Unterschied zwischen Zahl 1 und Zahl 2 statistisch auffällig ist oder noch im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit liegt. Dazu diente die nachfolgende Formel:

$$\sum_{j=0}^{A} \binom{n}{j} \cdot \pi^{j} \cdot (\pi - 1)^{n-1} = p$$

A = min {Zahl 1, Zahl 2}
n = Gesamtzahl (Zahl 1 + Zahl 2)
j = Index
π = a-priori-Wahrscheinlichkeit für gleiche Grundgesamtheit:
$\pi = \frac{1}{2}$ d.h. gleiche Wahrscheinlichkeit für Zahl 1 wie Zahl 2
p = Überschreitungswahrscheinlichkeit

Dabei interpretieren wir das Ergebnis als:

"auffällig", wenn $p < 5\%$
"signifikant", wenn $p < 1\%$
"hochsignifikant", wenn $p < 0{,}1\%$

E4) Paardifferenzen

Für die Untersuchung des Alkoholkonsumverhaltens kam als Auswertungsmodus die deskriptive Ausgabe des t-Tests für paarige Stichproben (Paardifferenzen) zur Anwendung.

Dabei wird für eine bestimmte Variable jeweils die Differenz aus dem Wert beim Leukoplakiepatienten und dem entsprechenden Wert beim zugehörigen Kontrollfall gebildet. Anschließend wird aus den so erhaltenen Differenzen aller Paare einer Diagnosegruppe der Mittelwert errechnet und der Vertrauensbereich für diese mittlere Differenz nach folgender Formel bestimmt (19):

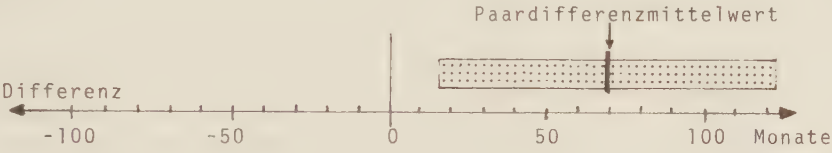
$$\text{Konfidenzbereich} = \pm \frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{\text{Zahl der Fälle}}} \cdot t$$

Wert für t bei unseren Fallzahlen (Lit 19): $t_{(p=5\%,\ n-1)} \approx 2$

Liegt der Wert 0 innerhalb des Vertrauensbereichs, so muß der Mittelwert der Differenzen als zufällig verschieden betrachtet werden.

Dieses Verfahren ermöglicht bei Variablen, die eine Vielzahl von Wertungsstufen umfassen, eine übersichtliche und leicht verständliche Ergebnisinterpretation:

BEISPIEL: Paardifferenzen bezüglich der Gesamt-Alkoholkonsumdauer von Karzinompatienten und ihren schleimhautgesunden Vergleichsfällen



Die dicke vertikale Linie symbolisiert den Mittelwert der Paardifferenzen: Ca-Patienten trinken also im Durchschnitt schon 69,7 Monate länger Alkoholika als die Kontrollpatienten. Der Unterschied zu den Vergleichsfällen ist darüberhinaus statistisch aussagekräftig, da der Nullwert nicht mehr innerhalb des Vertrauensbereichs liegt (dargestellt durch den Balken ▭), also schon außerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit.

F) Konkretes Vorgehen bei der Auswertung und Datenmodifikation

F1) Auswertungsdurchführung (Rechner, Betreuung)

Rechner:

Die gesamte statistische Auswertung der Erstuntersuchungsergebnisse erfolgte wie erwähnt am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen - Nürnberg (Leiter des Instituts: Prof. Horbach) mit Hilfe der dortigen EDV-Großrechenanlage vom Typ Siemens 7541.

Auswertungsprogramm:

Als "software" für die Auswertungsverfahren kam das Programmsystem SPSS (= statistical package for the social sciences) zur Anwendung (11,85). Dieses für sozialwissenschaftliche Statistiken konzipierte Programm - uns stand Version 6 zur Verfügung - wird oft auch für medizinische Auswertungen benutzt und ermöglicht nach einigen Wochen Einarbeitungszeit auch EDV-technisch nicht vorgebildeten Personen (z.B. Doktoranden) die Ausführung von standardisierten Auswertungsprozeduren.

Die Kommunikation mit dem Rechner geschah dabei nicht mittels Lochkarten, sondern (zum besseren feed-back) an Bildschirmterminals.

Betreuung:

Für die Betreuung von Statistikerseite war Herr Dr. W. IRLER als Mitarbeiter des Instituts für Statistik zuständig, der mit unserer Studie gründlich vertraut war. Er zeichnete im einzelnen für die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren verantwortlich, des weiteren für die Kontrolle von Ergebnissen und die Beratung der Doktoranden bei auftretenden Fragen.

Datenvorbereitung:

Vor Beginn der eigentlichen Auswertung wurden die Leukoplakiepatienten durch eine Gruppennummer einer unserer 4 Diagnosegruppen zugeordnet. Als weitere Vorarbeit mußte vor jeder Auswertung die Leerstelle _ in die Ziffer 9 (≙ keine Angabe) umcodiert werden, da der Rechner sonst eine fehlende Angabe mit der Antwort "nein" (0)

gleichsetzen würde.

F2) Zusammenfassung der HNO - Variablen

Bei der Auswertung der HNO-fachärztlichen Befunde mußte eine ganze Reihe von Variablen verknüpft und zu einer neuen zusammengefaßt werden:

Die Variable BENIGN umfaßt dabei benigne Kehlkopfveränderungen, wenn:

- ein klinischer Verdacht auf benigne Kehlkopfveränderungen bestand (T36 = 1) oder
- die endgültige Kehlkopfdiagnose "benigne Veränderung" lautete (W77 = 1)

```
COMPUTE   BENIGN = 0
IF        (( T36 EQ 1) OR ( W77 EQ 1 )) BENIGN = 1
```

Analog zeigt MALIGN dann maligne Larynxveränderungen an, wenn:

- klinischer Verdacht auf KK - Präkanzerose bestand (W75 = 1)
- klinischer Verdacht auf malignen KK - Tumor bestand (W76 = 1)
- die endgültige Diagnose "KK - Präkanzerose" (W77 = 2) oder
- die endgültige Diagnose "Carcinoma in situ des KK" (W77 = 3)
- oder die endgültige Diagnose "KK - Karzinom" lautete (W77 = 4)

```
COMPUTE   MALIGN = 0
IF        (( W75 EQ 1) OR ( W76 EQ 1) OR ( W77 EQ 2) OR ( W77 EQ 3) OR
          ( W77 EQ 4))MALIGN = 1
```

Zusätzlich wurden diese beiden neugebildeten Variablen zusammengefaßt als neue Variable LARYNX, die dann vorlag, wenn der betreffende Patient entweder eine benigne oder eine maligne Kehlkopfveränderung aufwies;

```
COMPUTE   LARYNX = 0
IF        ((MALIGN EQ 1 ) OR ( BENIGN EQ 1)) LARYNX = 1
```

Nachdem man nun Patienten ohne pathologischen Kehlkopfbefund (LARYNX = 0) von solchen mit Larynxveränderungen (LARYNX = 1) unterscheiden konnte, untersuchten wir die Frage, ob Symptome wie

- Heiserkeit (U6 = 1)
- Andere, z.B. Globusgefühl (U7 = 1)

auf Larynxveränderungen hinweisen. Dazu wurde die Variable SYMP (= Symptome) neu geschaffen:

```
COMPUTE    SYMP = 0
IF         (( U6 EQ 1) OR ( U7 EQ 1) OR ( U6 EQ 2) OR ( U7 EQ 2))SYMP =
```

Ebenso wurde noch eine Variable ENTZ (= Entzündungszeichen) kreiert, um zu überprüfen, ob bei Patienten mit Larynxveränderungen gehäuft Entzündungszeichen im HNO - Bereich auftreten, wie z.B.:

- rezidivierende Mandelentzündung (W64 = 1)
- rezidivierende Kieferhöhlenentzündung (U3 = 1)
- Tonsillektomie (W65 = 1)
- endgültige NNH - Diagnose "chron. Entzündung" (W70 = 1)
- endgültige NNH - Diagnose "Empyem" (W70 = 2)
- Rachenhinterwandentzündung (W72 = 1)
- Entzündung im Nasen - Rachen - Bereich (U9 = 1)
- chronische Tonsillitis (U14 = 1)

```
COMPUTE    ENTZ = 0
IF         (( W64 EQ 1) OR ( U3 EQ 1) OR ( W65 EQ 1) OR ( W70 EQ 1) OR
           ( W70 EQ 2) OR ( U9 EQ 1) OR ( W72 EQ 1) OR (U14 EQ 1))
           ENTZ = 1
```

F3) Datenmodifikation der Variablen des Alkoholkonsumverhaltens

Hier galt es zuerst, alle in den Feldern für die Alkoholkonsumdauern eingetragenen Werte 888 (= ungenaue Zeitangabe) und 999 (= keine Angabe) bei denjenigen Patienten zu modifizieren, die eine Trinkmenge und -häufigkeit für ihren Alkoholkonsum zu Protokoll gegeben hatten. Andernfalls würde der Rechner die Eintragungen 888 und 999 wie Zahlenwerte für die Angabe der Alkoholkonsumdauern in Monaten behandeln (das entspräche 74 bzw. $83\frac{1}{4}$ Jahren).

Das Fehlen einer genauen Angabe lag zumal relativ häufig vor: zwischen 6,1% bei den Patienten mit noxigenen Leukoplakien und 23,1% bei den Karzinompatienten (bei den Rauchdauern kamen ungenaue oder fehlende Zeitangaben interessanterweise sehr viel seltener vor!).

Daher wurden für die Auswertung die Eintragungen 888 und 999 folgendermaßen interpretiert:

```
COMMENT  RECODIERUNGSSCHRITT FUER DIE 888 UND 999 IN DEN DAUERN WIE FOLGT
                  A) WENN PATIENT AELTER IST ALS 20 JAHRE  :
                           DAUER = (ALTER - 20 JAHRE) * 12 MONATE
                  B) WENN PATIENT JUENGER ODER 20 JAHRE ALT IST  :
                           DAUER = 12 MONATE (PAUSCHAL)
         PATIENTEN MIT 888 ODER 999 HABEN NUR DIESE EINE DAUER MIT 888
         ODER 999 VERSCHLUESSELT, DIE ANDERE DAUER IST 0 (NACHGESEHEN)
COMPUTE  R16 = T16
IF       (T16 EQ 888 OR T16 EQ 999 AND W2 GT 20)R16 = (W2 - 20)*12
IF       (T16 EQ 888 OR T16 EQ 999 AND W2 LE 20)R16 = 12
COMPUTE  R19 = T19
IF       (T19 EQ 888 OR T19 EQ 999 AND W2 GT 20)R19 = (W2 - 20)*12
IF       (T19 EQ 888 OR T19 EQ 999 AND W2 LE 20)R19 = 12
```

Damit war es unseres Erachtens am ehesten möglich, den wahren Verhältnissen nahezukommen (was ein Vergleich mit den übrigen Patienten bestätigt) und den Fehler möglichst gering zu halten.

Trotzdem ist jede 888 oder 999, also jede "Weiß-nicht-Antwort", als ein Mißerfolg der Anamneseerhebung zu bewerten (153), was vielleicht durch hartnäckigeres Nachfragen zu vermeiden gewesen wäre.

Als nächster Schritt mußten die auswertungstechnisch ungünstig formulierten Variablen "Alkoholmenge" und "Trinkgewohnheiten" zusammengefaßt werden, da die Menge an Alkohol erst in Verbindung mit der Trinkhäufigkeit eine relevante Angabe ergibt.

Um dabei der Aussage "täglich", "unregelmäßig", "an Wochenenden" und "vierteljährlich" den richtigen Faktor zuzuweisen, war ein vorausgehender Recodierungsschritt für die Variablen T14 und T17 (bzw. XT14 und XT17 bei den Kontrollpatienten) nötig. So wurden diesen Angaben der Trinkgewohnheiten folgende Wertigkeitsfaktoren gegeben:

- "vierteljährlich" = 1
- "an Wochenenden" = 26 (ein Vierteljahr hat 26 Samstage und Sonntage)
- "unregelmäßig" = 40 (entspricht etwa jedem 2. Tag)

- "täglich" = 91 (das Vierteljahr hat etwa 91 Tage)

```
RECODE    T14,XT14,T17,XT17 ('0'=0) ('1'=91) ('2'=40) ('3'=26) ('4'=1)
          ('5'=0) ('6'=0) ('7'=0) ('8'=0) ('9'=0) (' '=0)/
```

Danach konnten durch Multiplikation von "Alkoholmenge" und "Trinkgewohnheiten" die Alkoholtagesmengen ermittelt werden:

- ATMJ = Alkoholtagesmenge jetzt =
  = Alkoholmenge jetzt · recodierte Trinkgewohnheit jetzt
- ATMF = Alkoholtagesmenge früher =
  = Alkoholmenge früher · recod. Trinkgewohnheit früher

ATMMAX war dann definitionsgemäß der größere von beiden Werten, der die größte Alkoholtagesmenge anzeigen sollte, die der betreffende Patient früher oder jetzt täglich konsumierte.

```
COMMENT   ATMJ=ALKOHOLTAGESMENGE JETZT=ALKOHOLMENGE JETZT*TRINKGEWOHNHEIT
COMPUTE   ATMJ = W54*T14/91
COMPUTE   ATMF = W56*T17/91
COMPUTE   ATMMAX=ATMJ
IF        (ATMF GT ATMJ)ATMMAX=ATMF
```

Mit einer weiteren Multiplikation (Alkoholkonsumdauer in Tagen mal Alkoholtagesmenge) ergab sich die Absolutmenge Alkohol im Leben AL:

```
COMMENT   AL=BISHER GETRUNKENE GESAMTALKOHOLMENGE IM LEBEN
COMPUTE   AL=((ATMJ*R16)+(ATMF*R19))/12*365
```

Ähnlich wurde die Alkoholmenge im letzten Jahr (AM1) und in den letzten 5 Jahren vor der Erstuntersuchung (AM5) berechnet:

```
COMPUTE   AM1=ATMJ*365
IF        (R16 LT 12)AM1=((ATMJ*R16)+ATMF*(12-R16))*365/12
IF        ((J GT 0)AND(J LT 12))AM1=(ATMJ*R16+(ATMF*R19))*365/12
COMPUTE   AM5=ATMJ*365*5
IF        (R16 LT 60)AM5=((ATMJ*R16)+ATMF*(60-R16))*365/12
IF        ((J GT 0)AND(J LT 60))AM5=(ATMJ*R16+(ATMF*R19))*365/12
```

Mit den Kontrollpatienten wurde ebenso verfahren (die Variablennamen dort unterscheiden sich meist nur durch ein vorgestelltes X von der Variablenbezeichnung bei den Leukoplakiepatienten).

Für die Paardifferenzen wurde dann lediglich noch der Wert beim Kontrollfall von dem des Leukoplakiepatienten abgezogen.

AJ (bzw. AK beim Kontrollfall) bedeutet: Dauer jetzt + Dauer

früher.

```
*COMPUTE        J=R16+R19
 COMMENT        DIFFERENZEN
 COMPUTE        DATMMAX=ATMMAX-XATMMAX
 COMPUTE        DAL=AL-XAL
 COMPUTE        DAM1=AM1-XAM1
 COMPUTE        DAM5=AM5-XAM5
 COMPUTE        DADAU=AJ - AK
```

Anschließend wurden für diese Variablen

DATMMAX (Paardiff. der maximalen Alkoholtagesmengen)
DAL (Paardifferenzen der Gesamtalkoholmenge im Leben)
DAM1 (Paardifferenzen der Alkoholmenge im letzten Jahr)
DAM5 (Paardiff. der Alkoholmenge in den letzten 5 Jahren)
DADAU (Paardiff. der reinen Dauern des Alkoholkonsums)

die Mittelwerte und die dazugehörigen Vertrauensbereiche errechnet.

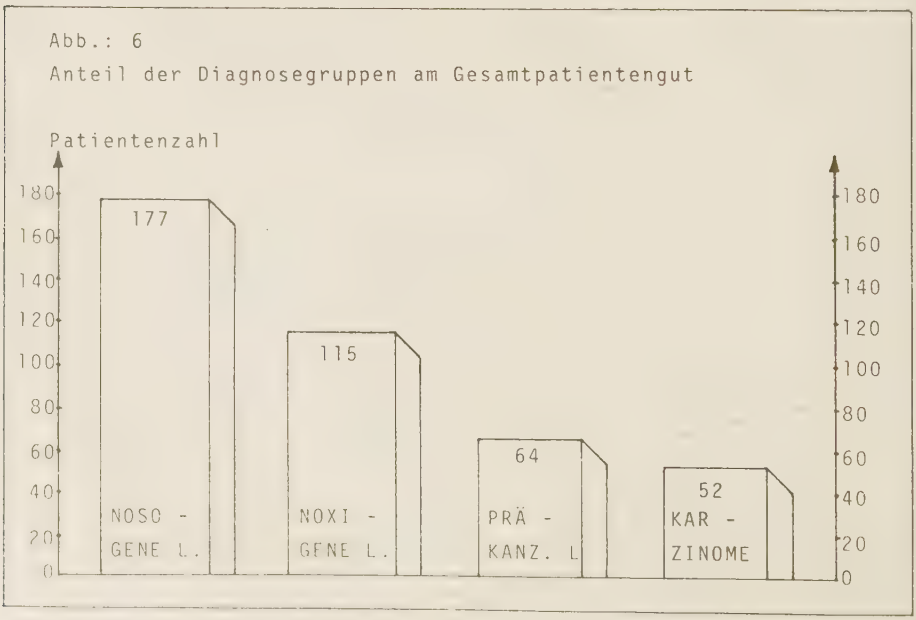
G) Ergebnisse

G1) Anteil der Diagnosegruppen am Gesamtpatientengut

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.1976 und dem 07.07.1980 wurden insgesamt 408 Patienten mit oralen Leukoplakien und Mundschleimhautkarzinomen für die "Leukoplakiestudie" untersucht.

Diese wurden gemäß der von uns verwendeten Klassifikation in 4 Kategorien eingeteilt, wobei die Patienten mit nosogenen Leukoplakien mit 43,4% die größte Gruppe bilden (n = 177 Fälle). Das zweitgrößte Kontingent stellen die Fälle mit noxigenen Leukoplakien mit insgesamt 28,2% Anteil (= 115 Fälle) an der Gesamtpatientenzahl, so daß sich zusammen ein Verhältnis dieser primär benignen Leukoplakien zu den Präkanzerosen und Karzinomen andererseits von recht genau 5:2 ergibt. Präkanzeröse Leukoplakien sind nämlich in unserem Patientengut mit 15,7% (n = 64) weniger zahlreich vertreten, wobei eine Präkanzerose 3 mal häufiger auf dem Boden einer noxigenen Leukoplakie entstanden war als auf einer nosogenen Veränderung. Den geringsten Anteil machen mit 12,7% (= 52 Fälle) die Karzinompatienten aus.

Abb.: 6
Anteil der Diagnosegruppen am Gesamtpatientengut



G2) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die 4 Diagnosegruppen unterscheiden sich auch hinsichtlich des jeweiligen Durchschnittsalters, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle Durchschnittsalter:

	Mittel	Altersbereich	Standardabweichung
Alle Fälle	51,8 J	16 ... 83 J	14,1 Jahre
Nosogene L.	51,6 J	16 ... 82 J	14,5 Jahre
Noxigene L.	46,7 J	17 ... 79 J	13,7 Jahre
Präkanz. L.	59,4 J	33 ... 77 J	11,6 Jahre
Karzinome	54,3 J	31 ... 83 J	12,0 Jahre

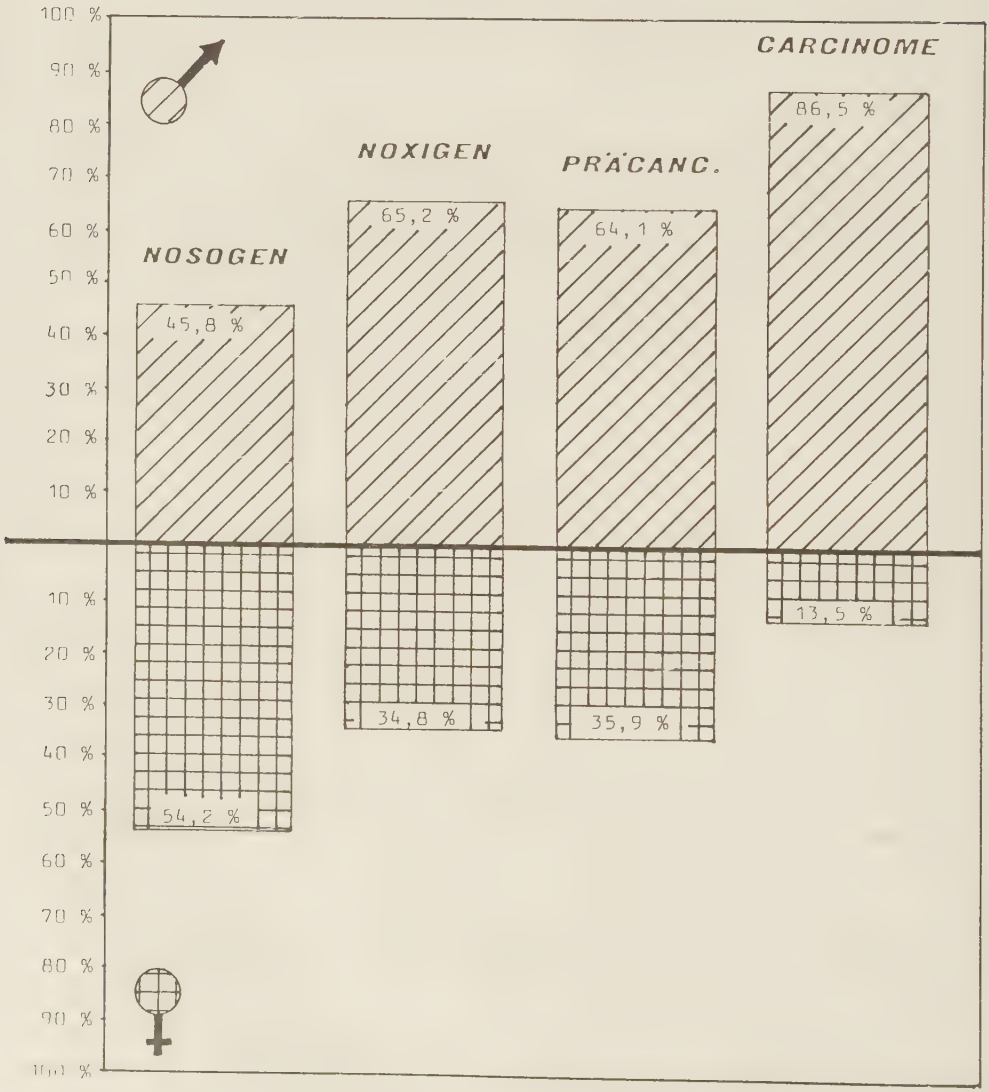
Hier fällt auf, daß die Patienten mit noxigenen Leukoplakien relativ jünger sind (Ø 46,7 Jahre) und diejenigen mit präkanzerösen Veränderungen im Durchschnitt älter sind (Ø 59,4 Jahre) als die Patienten in den übrigen Diagnosegruppen. Aus den Eckdaten ist ersichtlich, daß die jüngsten Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien oder Karzinomen (33 bzw. 31 Jahre alt) zwar deutlich älter sind als die Jüngsten in den beiden Gruppen mit primär benignen Leukoplakien (hier 16 und 17 Jahre), daß eine maligne Entartung aber durchaus nicht erst mit fortgeschrittenem Lebensalter auftritt. Von den 52 von uns untersuchten Ca-Patienten waren immerhin 4 noch keine 40 Jahre alt (= 7,7%)!

Aus der Tabelle "Geschlechtsverteilung" (nächste Seite) ist der unterschiedliche Anteil der Geschlechter in den 4 Diagnosegruppen ablesbar.

Nur bei den Patienten mit nosogenen Leukoplakien überwiegen die die Frauen (54,2%), in den übrigen 3 Patientengruppen sind die Männer deutlich in der Überzahl: bei den noxigenen Leukoplakien

Abb. 7

GESCHLECHTSVERTEILUNG



mit 65,2%, fast gleichstark bei den Präkanzerosen mit 64,1%, am ausgeprägtesten jedoch in der Karzinomgruppe (86,5% Männer). Nur jeder 7. bis 8. Krebspatient war also eine Frau. Insgesamt waren von unseren 408 Patienten 242 Männer, die dadurch mit 59,3% Anteil am Gesamtpatientengut überwiegen.

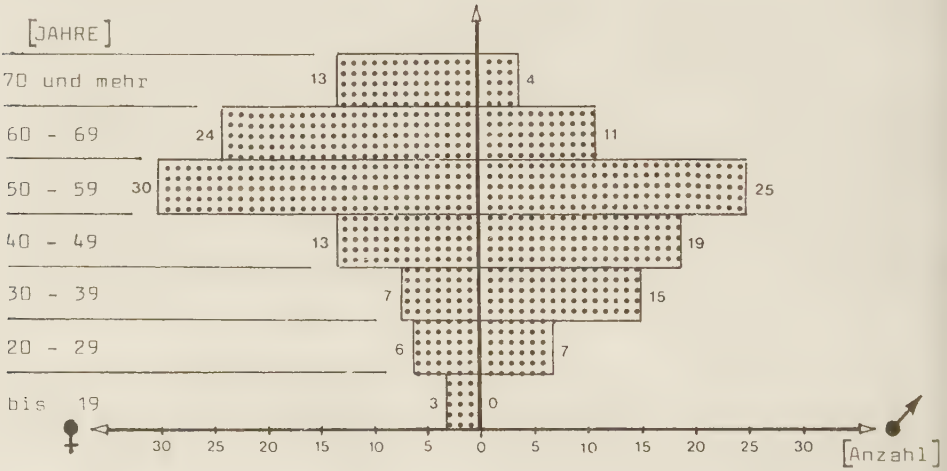
Betrachtet man die Altersstruktur in den Tabellen "Alters- und Geschlechtsverteilung" (Abb.: 8 und 9; siehe nächste und übernächste Seite), so fällt bei den Männern auf, daß in den Patientengruppen mit nosogenen, noxigenen und karzinomatös entarteten Leukoplakien jeweils ein Häufigkeitsmaximum in der Altersgruppe von 50-59 Jahren auftritt mit sukzessive abnehmenden Patientenzahlen in den anschließenden Klassen. Diese Altersstruktur im Sinne einer Gauß'schen Verteilungskurve ist jedoch bei den Männern mit präkanzerösen Leukoplakien nicht erkennbar; hier steigen die Fallzahlen mit zunehmender Altersgruppe, ohne im hohen Alter wieder abzufallen.

Bei den weiblichen Patienten fällt auf, daß in der Gruppe mit noxigenen Leukoplakien nicht nur 1 Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 59 Jahren auftritt, sondern daß ein zweites Maximum in der Altersklasse von 30-39 Jahren vorliegt.

Abb.: 8

ALTERS- UND GESCHLECHTS-VERTEILUNG

NOSOGEN



NOXIGEN

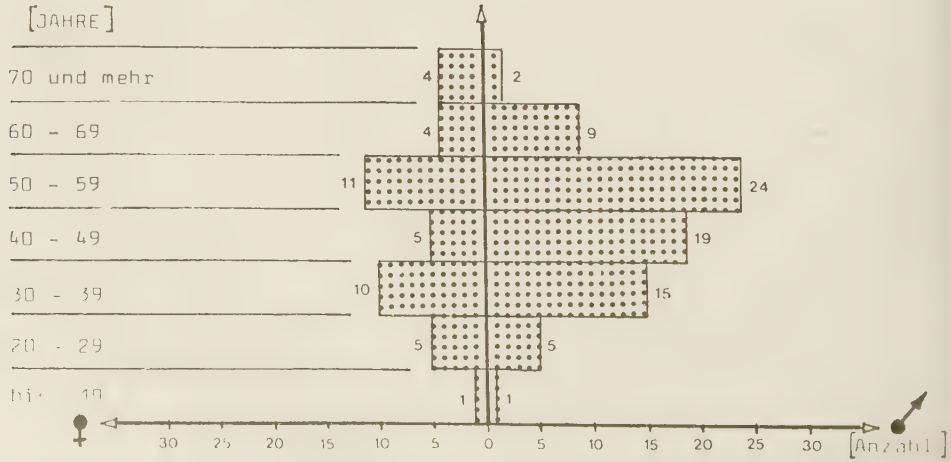
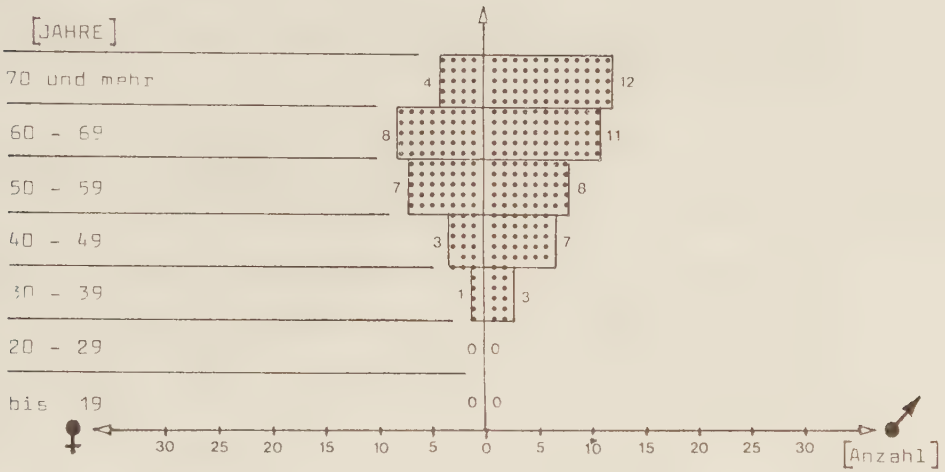


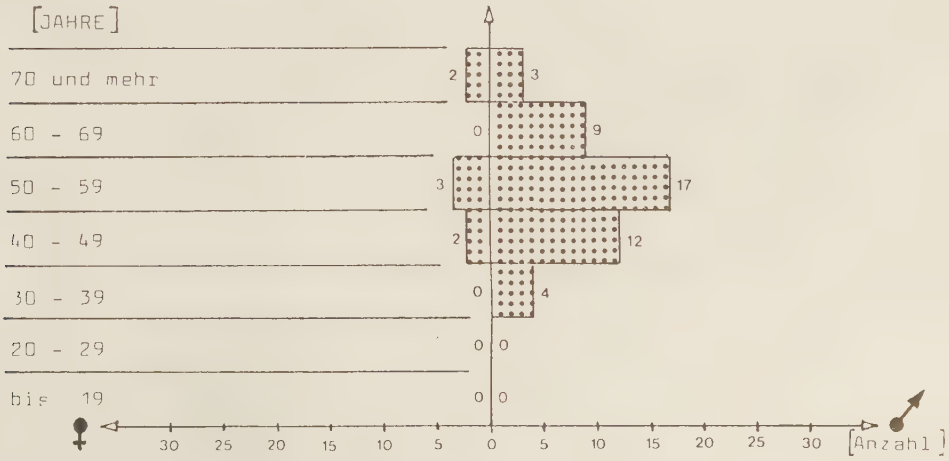
Abb.: 9

ALTERS- UND GESCHLECHTS-VERTEILUNG

PRÄCANC.



CARCINOME



G3) Übereinstimmung klinische Diagnose/endgültige Zuordnung

Als Ergebnis der umfangreichen Befunderhebung und vor allem aufgrund des klinischen Bildes sollte bei unseren Leukoplakiepatienten noch am Tag der Erstuntersuchung eine klinische Verdachtsdiagnose gestellt werden. Um die Treffsicherheit dieser Diagnose einschätzen zu können, wurde sie mit der endgültigen Gruppenzuordnung des jeweiligen Patienten verglichen, die meist aufgrund der histologischen Beurteilung oder des späteren Krankheitsverlaufs erfolgte.

Die Tabelle "Richtigkeit der klin. Diagnose" (nächste Seite) gibt eine Übersicht über die Zahl der richtigen und falschen Diagnosen innerhalb der 4 einzelnen Gruppen.

Von den später als nosogene Leukoplakien eingeordneten 177 Fällen und den 115 als noxigene Leukoplakien eingestuften Fällen waren jeweils fast 90% schon nach der grobklinischen Untersuchung ätiologisch richtig zugeordnet worden. Recht gut wurden vom Erstuntersucher auch die Karzinome zu 92,3% richtig erkannt, wobei die restlichen 7,7% klinisch wenigstens noch als Präkanzerosen eingeschätzt worden waren. Die größte Unsicherheit im klinischen Urteil trat erwartungsgemäß in der Diagnosegruppe mit präkanzerösen Leukoplakien zu Tage. Lag 64 mal eine aufgrund von mikroskopischen Gewebeuntersuchungen nachgewiesene Präkanzerose vor, so wurde diese nur 35 mal richtig erkannt (= 54,7%). 28 mal (= 43,7%) glaubte der untersuchende Stationsarzt eine primär benigne Leukoplakie vor sich zu haben.

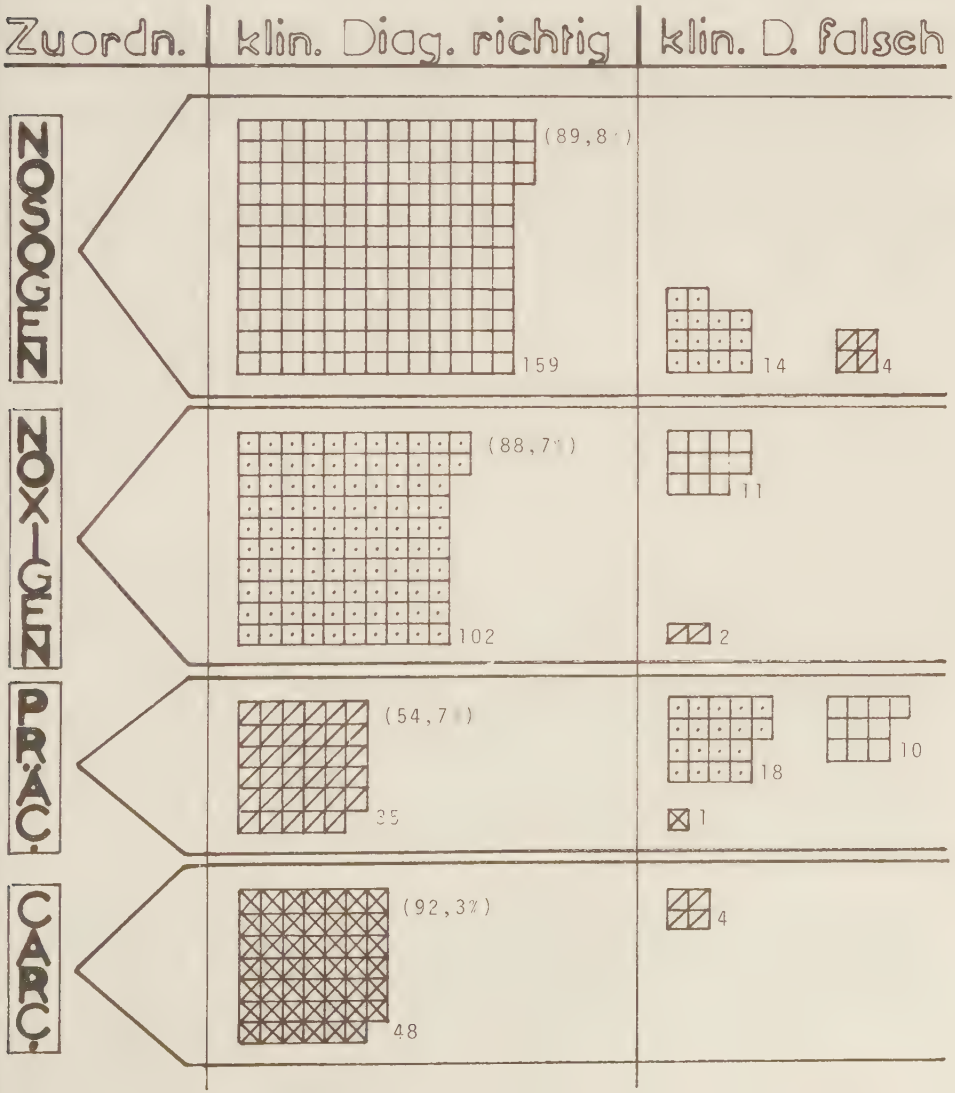
Diese Unsicherheit bei der Beurteilung im Grenzgebiet zwischen benigner und maligner Veränderung unterstreicht die Notwendigkeit von Probebiopsien und Exzisionen zur exakten Diagnosefindung, da die teilweise recht diskreten Veränderungen oft klinisch kaum wahrnehmbar sind.

Abb.: 10

RICHTIGKEIT DER KLIN. DIAGNOSE

□ = klin. Diagnose: nosogene L. ▨ = klin. Diagnose: Präkanzerose

⊡ = klin. Diagnose: noxigene L. ⊠ = klin. Diagnose: Karzinom



G4) HNO-ärztliche Befunde

Um den oberen Digestions- und Respirationstrakt auch über die Mundhöhle hinaus in die Betrachtungen einbeziehen zu können, wurden die Patienten im Leukoplakieprogramm konsiliarisch an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg untersucht

Dies eröffnet die Möglichkeit, gleichzeitig in der Mundhöhle und im Larynx auftretende leukoplakische Veränderungen zu erfassen, zumal beide annähernd den gleichen Noxen ausgesetzt sind (Rauchen, chemische Dämpfe, Alkohol und anderes mehr).

Wie die Tabelle "Simultanbefunde" (Abb.: 11) auf der folgenden Seite zeigt, nimmt die Simultanbefundrate mit steigender Malignität der oralen Leukoplakie zu!

Wurden bei 5,6% der Patienten mit nosogenen Leukoplakien auch im Kehlkopf leukoplakische Veränderungen oder Präkanzerosen und Karzinome (die beiden letzteren bei 1,1%) entdeckt, so sind es in der Gruppe der noxigenen Leukoplakien bereits 8,7% (davon die Hälfte Präkanzerosen oder Ca).

Von den Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien haben 12,5% Simultanbefunde im Larynx (auch hiervon die Hälfte prämaligne oder maligne Kehlkopfveränderungen), und in der Karzinomgruppe sind es sogar 17,3%, wobei hier der Anteil der malignen Simultanbefunde im Kehlkopf mit allein schon 13,5% besonders hoch ist.

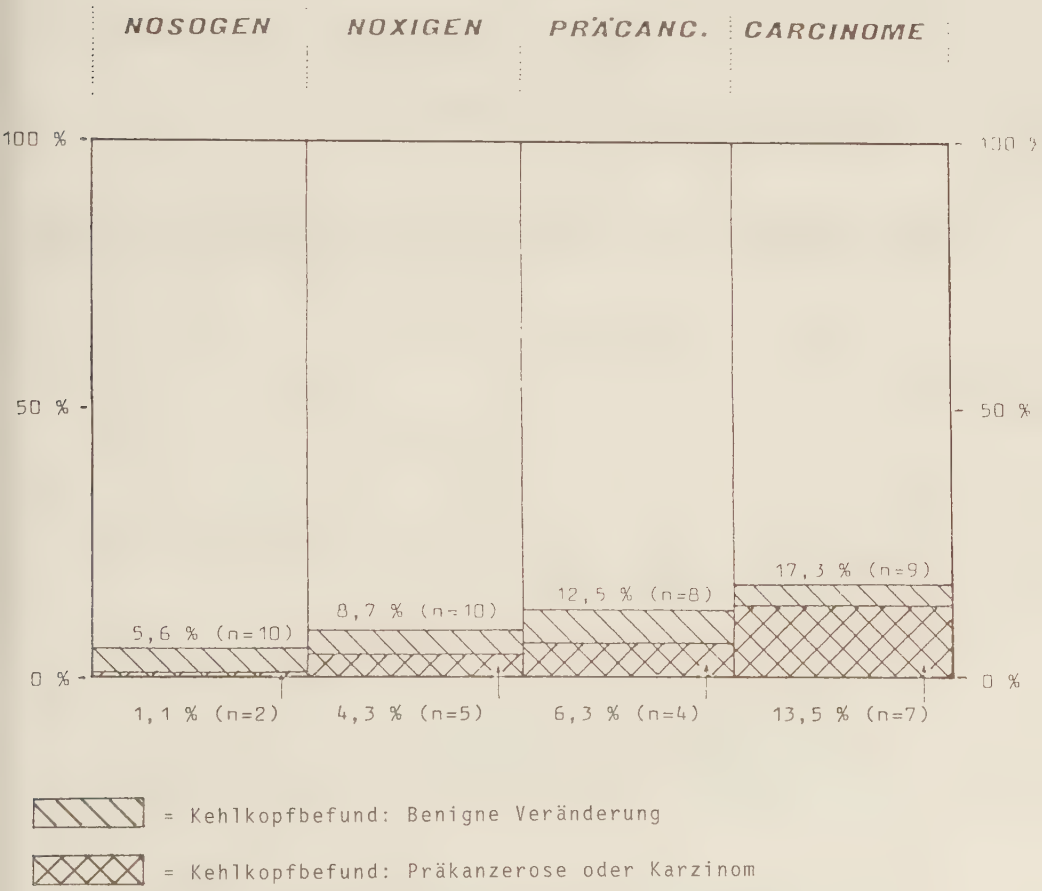
Betrachtet man alle 408 Leukoplakie- und Karzinompatienten zusammen, so wurde also bei 37 Fällen (≙ 9,07%) im Rahmen der routinemäßig durchgeführten HNO-Untersuchung eine pathologische Veränderung des Kehlkopfes festgestellt.

Da jedoch die Laryngoskopie heute noch nicht als Standard-Zusatzuntersuchung bei allen Leukoplakiepatienten durchgeführt wird, sondern nur bei eindeutigen Beschwerden im Bereich des Kehlkopfs zu Rate gezogen wird, sollte hier auch der Frage nachgegangen wer-

Abb. 11

SIMULTANBEFUNDE

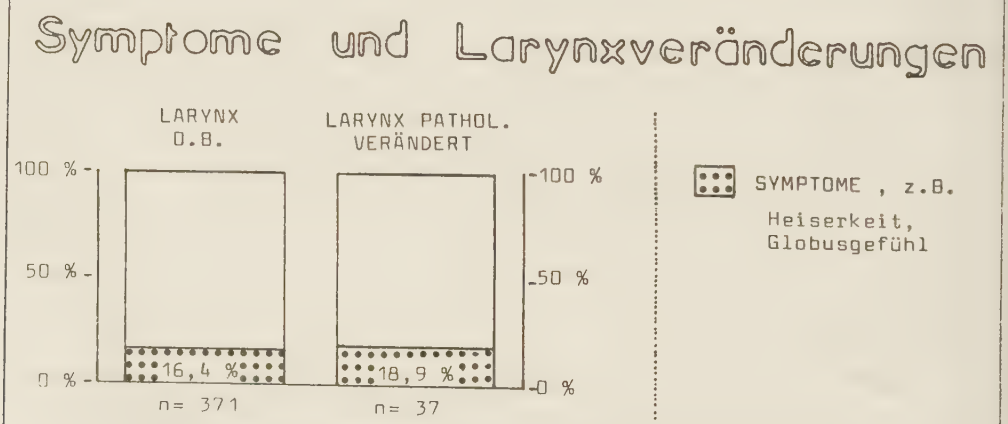
Insgesamt 9 % der Patienten mit oralen Leukoplakien und Mundschleimhautkarzinomen hatten simultan pathologische Larynxbefunde



den, ob Beschwerden wie Heiserkeit oder Globusgefühl im Hals als Anzeichen von Larynxleukoplakien oder -karzinomen gewertet werden können (vergleiche Kap. F2)

Dabei zeigte sich jedoch, daß von den 37 Patienten mit HNO-ärztlich diagnostizierten Kehlkopfveränderungen nur 18,9% derartige Beschwerden angaben, und daß außerdem der Prozentsatz bei den übrigen Leukoplakiepatienten ohne pathologisch veränderten Larynx mit 16,4% annähernd gleich groß ist.
Die nachfolgende Tabelle "Symptome und Larynxveränderungen" gibt diese Ergebnisse wieder:

Abb.: 12
Anteil der Patienten, die Beschwerden wie Heiserkeit und Globusgefühl angaben:



Damit steht fest, daß eine lupenendoskopische Untersuchung des Kehlkopfs bislang der einzig zuverlässige Weg ist, die bei uns immerhin 9% an Patienten mit therapierelevanten Simultanbefunden zu erfassen.

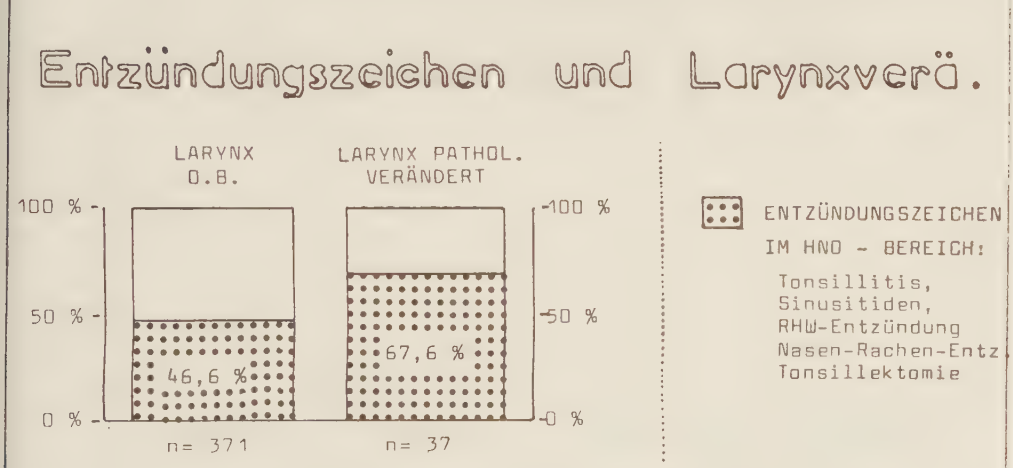
Der Anteil von Patienten mit Entzündungszeichen im gesamten HNO-bereich (siehe Kap. F2) ist in den 4 Diagnosegruppen nur gering-

fügig verschieden:

bei Pat. mit NOSOGENEN LEUKOPLAKIEN	: 49,2%
bei Pat. mit NOXIGENEN LEUKOPLAKIEN	: 53,0%
bei Pat. mit PRÄKANZ. LEUKOPLAKIEN	: 46,2%
bei Pat. mit ORALEN KARZINOMEN	: 46,2%

Unterscheidet man zwischen Patienten mit und ohne gleichzeitig verändertem Larynx, so zeigen die Patienten mit Simultanbefunden zu 67,6% Entzündungszeichen im HNO-Bereich gegenüber 46,6% bei den Patienten mit alleinig oralen Leukoplakien oder Karzinomen (Abb.:13)

Abb.: 13
Prozentsatz an Patienten mit Entzündungszeichen im HNO-Bereich

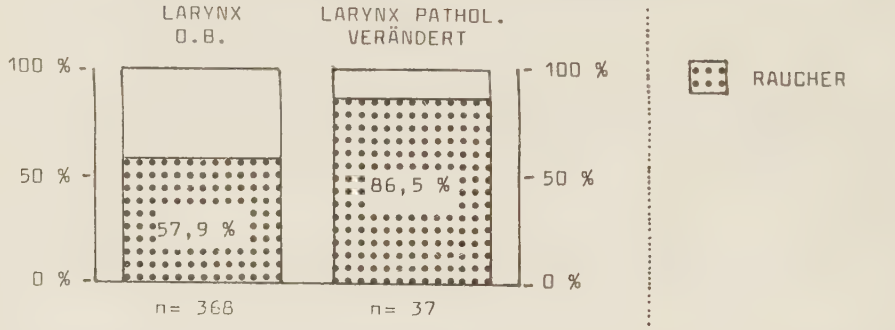


Interessant erscheint auch die Feststellung am Rande, wonach der Raucheranteil in der Patientengruppe mit simultanen Larynxveränderungen mit 86,5% deutlich höher ist als bei den übrigen Patienten ohne pathologisch verändertem Kehlkopf, die nur zu 57,9% rauchten.

Die folgende Tabelle "Raucheranteil und Larynxveränderungen" gibt dieses Ergebnis graphisch wieder (Abb.: 14)

Abb.: 14

Raucheranteil bei Patienten mit und ohne Larynxveränderungen



G5) Berufsstruktur

Bei der Auswertung der Berufe ist beachtenswert, daß bei den Präkanzerosen und noch stärker bei den nosogenen Leukoplakien die hauswirtschaftlichen Berufe (v.a. Hausfrauen!) dominieren.

Die 3 häufigsten Berufsangaben einer jeden Diagnosegruppe werden in Tabelle "häufigste Berufe" (Abb.:15) aufgezählt:

Abb.: 15

häufigste Berufe

	NOSOGEN	NOXIGEN	PRÄCANC.	CARCINOME
1.	Hauswirtschaftliche Berufe (n=53)	Verwaltung / Büro (n=15)	Hauswirtschaftliche Berufe (n=14)	Ungelernte Hilfskräfte (n=9)
2.	Verwaltung / Büro (n=29)	Hauswirtschaftliche Berufe (n=14)	Ackerbau / Tierzucht (n=7)	Bauberufe (n=6)
3.	Ingenieure sowie Handelsberufe (je 10)	Bauberufe (n=9)	Verwaltung / Büro (n=6)	Verwaltung / Büro (n=5)

Faßt man dagegen wie in Tabelle "Anteil der handwerklichen Berufe" die Berufsgruppen wie Bergleute, Bauberufe, Arbeiter, materialbearbeitende Berufe, ungelernte Hilfskräfte und ähnliche unter dem Oberbegriff "handwerkliche Berufe" zusammen, so ergeben sich eklatante Unterschiede im prozentualen Anteil an den 4 Diagnosegruppen. (siehe Abb.: 16 auf der nächsten Seite oben).

Demnach sind handwerklich tätige Patienten in den Gruppen mit nosogenen Leukoplakien (23,7%) und Präkanzerosen (26,5%) weniger

Abb.: 16

häufig vertreten als bei den Fällen mit noxigenen Leukoplakien, wo bereits 41,7% Handwerker sind.

Den größten Anteil an handwerklichen Berufen weisen schließlich die Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen auf, wo der Prozentsatz gar bei 61,5% liegt.

G6) Gegenüberstellung der Anamnesedaten zu denen einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe

G6a) allgemeine Anamnese

Wie bereits in Abschnitt C2 und E2 beschrieben, wurde für den Vergleich der Anamneseparameter eine schleimhautgesunde Kontrollgruppe in gleicher Weise wie die anderen Patienten befragt. Dadurch sind aussagekräftigere Vergleiche möglich als durch die alleinige Gegenüberstellung der Ergebnisse in den 4 Diagnosegruppen zueinander.

Mit Hilfe des Mc.Nemar - Tests und der Binomialverteilung wurde dann nach Unterschieden zwischen den Leukoplakie- und Kontrollpatienten gesucht, die unterhalb einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% lagen.

Einige Variablen erlaubten jedoch keine Beurteilung, da mehr als $\frac{1}{3}$ aller Patienten keine Angabe machten (missing values):

- Galle Op. *
- Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (incl. Unterpunkte) *
- Stoffwechselerkrankungen (incl. Unterpunkte) *
- "Andere Geschlechtskrankheiten" sowie deren Rezidive
- Inhalation (jetzt und früher)
- "Wurde das Rauchen eingeschränkt"
- "Wurde das Rauchen völlig eingestellt"
- "Wurden scharfe Getränke pur bevorzugt (früher)"

Bei den mit * bezeichneten Variablen fehlte aufgrund eines Fehlers bei der Datenübertragung jegliche Angabe.

Bei einer Reihe anderer Variablen war aufgrund von zu kleinen Fallzahlen an positiven Antworten ebenfalls keine Aussage möglich:

- Darm - Tumor
- Prostatitis
- Prostata - Ca
- Gynäkol.: Ca
- Schwangerschaft

- Mamma - Ca
- Unterpunkte zu Geschlechtskrankheiten
- Unterpunkte zu Krebsanamnese

Die anderen Variablen konnten mit Hilfe der Binomialverteilung auf statistisch auffällige Unterschiede geprüft werden (die Fallzahlen sind im Anhang auf Seite XXV - XXVIII wiedergegeben).

Hinsichtlich folgender Parameter konnte dabei kein relevanter Unterschied zwischen Leukoplakie- und Karzinompatient einerseits und ihren Kontrollen andererseits festgestellt werden:

- Familienanamnese: Diabetes
- Familienanamnese: Hypertonus
- Bluterkrankungen
- Magen Op.
- Analleiden ; Obstipationsneigung ; häufige Diarrhoen
- Hypertonie ; Herzvitien ; Herzinfarkt ; nervöse Herzbeschwerden
- Ulcera und diabetische Angiopathien
- Chron. Harnwegsinfekt ; Pyelonephritis ; Glomerulonephritis
- Erkrankungen der Prostata ; Adenom
- Gynäkol. Erkrankungen ; Gynäkol. Entzündungen ; Menopause
- Erkrankungen der Mamma ; Entzündungen ; gutartige Tumoren
- Allergien : medikamentös ; inhalativ
- Psychiatrische Erkrankungen
- Tbc ; sonstige Lungenerkrankungen
- Antidiabetika ; Antikoagulantien ; orale Kontrazeptiva ; Antibiotika ; andere Medikamente
- Reizgase
- Alkoholkonsum eingeschränkt
- Wird sehr heiß gegessen? , Wird sehr scharf gegessen?
- Wird sehr heiß getrunken? , Colahaltige Getränke?
- Langjähriges Kantinenessen
- Gemüse, frisch und tiefgefroren

Die Variablen mit statistisch auffälligem Unterschied zwischen Leukoplakiepatienten und Kontrollgruppe werden in folgender Tabelle

Abb.: 17
GEGENÜBERSTELLUNG DER ANAMNESEDATEN VON LEUKOPLAKIE - PATIENT UND KONTROLLPATIENT (Mc.Nemar - Test)

		NOSOG	NOXIG	PRÄC.	CARC.
F.A.	Hautkrankheiten				-
	Allerg. Disposition	+			
	Krebserkrankungen				--
	Tuberculose			++	
	Herzkrankheiten	--	-		---
	Periphere Durchblutungsstörungen	-			
Grippale Infekte		+++	+		
Schilddrüsenerkrankungen		--			-
Erkrank. von Magen u. Speiseröhre					--
	Nervöser Reizmagen				--
	Ulcus Ventriculi et Duodeni		+		
Darmerkrankungen					--
	Hämorrhoiden			-	---
	Darm Op.				-
Hepatitis			--		
Leberschaden				++	+
Herz-Kreislauf-Erkrankungen			-		
	Hypotonie	---			--
	Angina pectoris	+			
	Herzinsuffizienz		--		
Periphere Durchblutungsstörungen		---			
	Akrocyanose und M. Raynaud	---			
Harnwegserkrankungen					---
	Steine		-		---
Gynäkol.: Zyklusstörungen		++			
Gynäkol.: Gutartige Tumoren		-		-	
Kontaktallergie		-			
Hautkrankheiten, frühere		+	+	+	
Geschlechtskrankheiten			++		
Neurologische Erkrankungen				++	
Krebsanamnese, Ca, Metastasen		+		+	
Lungenerkrankungen		--			
	Bronchitiden	-			

Abb.: 17 (Fortsetzung)
GEGENÜBERSTELLUNG DER ANAMNESEDATEN VON LEUKOPLAKIE - PATIENT UND KONTROLLPATIENT (Mc.Nemar - Test) (2)

		NOSOG	NOXIG	PRÄC.	CARC.
Medik.:	Cortisonpräparate	+			
	Herz- u. Kreislaufmittel		-		
	Beruhigungs- u. Schlafmittel	+			
	Schmerzmittel	+			
	Laxantien	+			-
Raucher oder früher Raucher			++		+
Inhal.: Chemische Dämpfe			+		
Inhal.: Rauch und Staub		++	+		
Wohnort in Industriegebieten		+			
Scharfe Getränke pur (jetzt)			-		
Wird sehr langsam gegessen?		++			+
Wird sehr hastig gegessen?		---		-	--
Wird sehr kalt getrunken?		--			
Wird viel Kaffee getrunken?			-	---	---
Andere reizstoffhaltige Getränke					-
Vitaminzufuhr (ausreichend)		-	---		-
Viel Obst		-	-		
Salat (ungekocht)		--			--

"Gegenüberstellung ...." (Abb.:17) wiedergegeben, wobei

"+/++/+++" ein Überwiegen dieses Faktors bei den Leukoplakiepatienten und
"-/--/---" das häufigere Vorkommen bei den entsprechenden Kontrollpatienten dieser Gruppe anzeigt.

Dabei ist die Irrtumswahrscheinlichkeit innerhalb folgender Bereiche:

" + "/" - " Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5%
" ++ "/" -- " Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1%
"+++"/"---" Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,1%

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist jeweils die Zusammensetzung der Kontrollgruppe (Kap. C2) mit zu berücksichtigen, da darin medizinisches Personal stärker vertreten ist als in den Leukoplakiepatientengruppen und wo deshalb das häufigere Auftreten von Hepatitis bei den Kontrollfällen in der Gruppe mit noxigenen Leukoplakien durch das berufsbedingte - größere - Infektionsrisiko erklärt werden kann.

Eine weitere Schwierigkeit ist z.T. die Unterscheidung zwischen Ursache und Wirkung. So ist etwa das langsame Essen bei den Patienten mit nosogenen Leukplakien und bei den Karzinompatienten eher durch die Schmerzhaftigkeit mancher Leukoplakieformen bedingt denn als deren auslösender Faktor anzusehen.

Und letztlich mahnen auch die den anamnestischen Antworten immer anhaftenden Zweifel an der Zuverlässigkeit zu vorsichtiger Interpretation.

Im einzelnen fallen bei den Patienten mit nosogenen Leukoplakien die häufigen grippalen Infekte auf, was unter Umständen auf eine verminderte Abwehrleistung infolge anderer Erkrankungen hinweist. Hierbei sei gleich auf die Arbeit von C. Stühler verwiesen, die die Ergebnisse der Laborwerte untersuchte.

Beruhigungs- und Schlafmittel:
Den höheren Verbrauch von Beruhigungs- und Schlafmitteln könnte man auf psychosoziale Gründe zurückführen, wenn man sich an den großen Anteil der Hausfrauen in der Gruppe der nosogenen Leukoplakien erinnert (Kap. G5).

Bei den Patienten mit noxigenen Leukoplakien zeigt sich ein häufigeres Auftreten von Geschlechtskrankheiten als in der Kontrollgruppe, obwohl ein Zusammenhang zwischen Lues und leukoplakischen Veränderungen im letzter Zeit immer stärker negiert wird.
Hierzu die absoluten Fallzahlen: Von den 115 Patienten mit noxigenen Leukoplakien waren 7 schon einmal von einer Geschlechtskrankheit befallen, von den 115 Kontrollpatienten keiner.
(Die Fallzahlen zu den anderen Variablen finden sich im Anhang).

Zum Rauchen ist hier lediglich zu erwähnen, daß der Raucheranteil bei den Patienten mit noxigenen Leukoplakien und in der Karzinomgruppe auffallend höher ist als in den jeweiligen Kontrollgruppen. Für die genauere Betrachtung des Rauchens als ätiologisch interessanter Faktor bei der Genese von Leukoplakien und Karzinomen soll hier noch einmal ausdrücklich auf die Arbeit von W. Gollnast hingewiesen werden (parallellaufende Dissertation).

Abschließend zur Tabelle der Gegenüberstellung von Anamnesedaten bleibt noch zu konstatieren, daß die Karzinomgruppe einen recht "gesunden" Eindruck erweckt, daß heißt, bei ihnen trat kaum eine Erkrankung häufiger auf als bei ihren Kontrollpatienten. Das mag an der Indolenz dieser Gruppe liegen oder auch damit zusammenhängen, daß im Vergleich mit dem jetzigen Krebsbefund andere harmlosere Krankheiten in den Hintergrund gerückt sind.

G6b) Anamnese: speziell Alkoholkonsumauswertung

Rauchen und Alkoholgenuß werden schon lange zu den geneserelevanten Faktoren von Leukoplakien gerechnet. Daher wurden Art und Dauer des betreffenden Konsumverhaltens besonders gründlich erfragt und entsprechend ausgewertet.

Während das Rauchen in der Parallelarbeit von W. Gollnast behandelt wird, soll hier der Alkoholkonsum als wichtiger Gesichtspunkt bei der Ätiologie von Leukoplakien und Mundschleimhautkarzinomen untersucht werden.

Um den verschieden starken Alkoholika Rechnung zu tragen und quantitativ vergleichbare Werte zu erhalten, wurde die Alkoholmenge (Gramm Alkohol) der konsumierten Getränke gemäß dem folgenden Umrechnungsmodus ermittelt (nach Mitteilungen des gerichtsmedizinischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg):

danach entsprechen 80 g Alkohol etwa:
- *13 2-cl-Gläschen Schnaps (35 Vol%) oder*
- *1 Liter Wein (10 Vol%) oder*
- *2 Liter Bier (4 Vol%)*

Schon ohne den Vergleich mit den Kontrollen bei alleiniger Gegenüberstellung der 4 Diagnosegruppen fällt der eher geringere Anteil an Patienten mit stärkerem Alkoholkonsum in der Gruppe mit nosogenen Leukoplakien und der gegenüber den anderen Gruppen stärkere Alkoholgenuß der Karzinompatienten auf.

Da hier - anders als beim Zigarettenkonsum mit den Nichtrauchern - keine so deutlich abgegrenzte Antialkoholikergruppe existiert (es werden oft gelegentlich konsumierte geringe Mengen angegeben), mußte eine willkürliche Grenze zwischen eher geringerem und eher höherem Alkoholverbrauch gezogen werden. Diese galt als überschritten, wenn:

- täglich bis zu 40, 40 - 80 oder über 80 g Alkohol oder wenn
- unregelmäßig sehr hohe Mengen (über 80 g Alkohol)

konsumiert werden oder wurden.

Abb.: 18

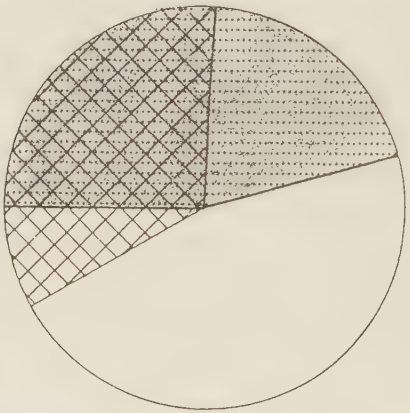
ALKOHOLKONSUM

NOSOGEN

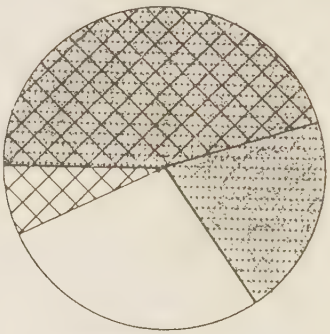
= MÄNNER

= FRAUEN

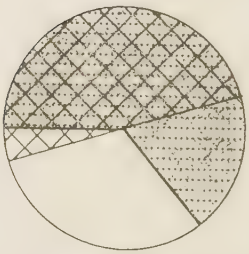
=TÄGLICH ALKOHOL ODER UNREGELMÄSSIG ÜBER 80 G ALKOHOL



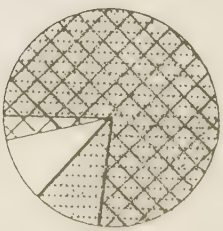
NOXIGEN



PRÄCANC.



CARCINOME



Das war, wie Abb.: 18 ("Alkoholkonsum") auf der vorausgehenden Seite zeigt, zu folgenden Prozentsätzen der Fall:

Abb.: 19 Alkoholkonsum in den jeweiligen Gruppen
Zahlenwerte zur Abb.: 18 auf der Seite vorher

	von den Männern	von den Frauen
Nosogene Leukoplakien	56,8%	15,6%
Noxigene Leukoplakien	64,3	20,0%
Präkanzenöse Leukopl.	70,7%	33,0%
Orale Kanzinome	88,4	28,6

Zum Vergleich mit einer schleimhautgesunden Kontrollgruppe wurden Paare aus einem Leukoplakiepatienten und einem gleichgeschlechtlichen und altersmäßig vergleichbaren Kontrollpatienten gebildet (siehe Kap. E2).

Dann wurde bei einer bestimmten Variablen jeweils die Differenz der Werte beider Patienten (Leukoplakiefall und Kontrolle) ermittelt und innerhalb der entsprechenden Diagnosegruppe der Mittelwert errechnet, so daß die resultierende Zahl den Durchschnittswert des Unterschieds von Leukoplakiepatienten und Kontrollen repräsentiert. Der errechnete Vertrauensbereich gibt dabei an, ob der Unterschied des so errechneten Mittelwerts von Nullpunkt noch innerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit liegt oder nicht.

Die Tabelle "Paardifferenzen" (Abb.: 20) gibt diese Werte wieder, wobei die Variablen folgendermaßen benannt sind:

- DATMMAX Differenz der maximalen Alkoholtagesmengen ohne Rücksicht auf die Dauer
- DAL - Differenz der gesamten Alkoholmenge im Leben
- DAM1 - Differenz der Alkoholmengen im letzten Jahr
- DAM5 - Differenz der Alkoholmengen in den letzten 5 J.
- DADAU - Paardifferenz der reinen Alkoholkonsumdauer ohne Berücksichtigung der Menge

Abb.: 20

PAARDIFFERENZEN

Mittelwert der Unterschiede zwischen Leukoplakie- und Kontrollpatienten (siehe Kap. E4)

DATMMAX in Äquivalenten von 1 Liter Bier (40 g Alkohol)

	MÄNNER		FRAUEN		ALLE FÄLLE	
	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.
NOSOGENE L.	-0,025	±0,244	-0,031	±0,107	-0,028	±0,126
NOXIGENE L.	0,384	±0,279	0,057	±0,228	0,270	±0,200
PRÄKANZ. L.	0,532	±0,429	-0,158	±0,173	0,284	±0,293
KARZINOME	0,988	±0,437	-0,102	±0,444	0,842	±0,396

DAL in Äquivalenten von 1 Liter Bier (40 g Alkohol)

	MÄNNER		FRAUEN		ALLE FÄLLE	
	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.
NOSOGENE L.	-393,6	±1897,1	234,6	±1137,9	-52,9	±1062,2
NOXIGENE L.	2311,9	±2647,5	-100,7	±1535,1	1472,7	±1815,0
PRÄKANZ. L.	4292,2	±5434,0	-2062,8	±1853,6	2008,4	±3610,0
KARZINOME	12628,0	±4913,4	2906,8	±3986,0	11319,4	±4374,9

DAM1 in Äquivalenten von 1 Liter Bier (40 g Alkohol)

	MÄNNER		FRAUEN		ALLE FÄLLE	
	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.
NOSOGENE L.	15,16	± 79,54	-17,72	± 36,90	-2,67	± 41,48
NOXIGENE L.	143,57	± 97,89	-14,34	± 75,64	88,65	± 70,26
PRÄKANZ- L.	151,55	±122,75	-73,42	± 58,78	70,70	± 85,45
KARZINOME	276,82	±138,84	-37,25	±162,33	234,54	±125,34

DAM5 in Äquivalenten von 1 Liter Bier (40 g Alkohol)

	MÄNNER		FRAUEN		ALLE FÄLLE	
	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.
NOSOGENE L.	-22,4	±395,8	-88,4	±175,5	-58,2	±204,0
NOXIGENE L.	675,6	±489,7	-79,0	±369,7	413,1	±349,7
PRÄKANZ. L.	874,1	±693,9	-323,0	±294,1	443,9	±477,1
KARZINOME	1601,7	±693,9	-134,1	±782,0	1368,1	±629,9

DADAU in Monaten

	MÄNNER		FRAUEN		ALLE FÄLLE	
	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B.	Mittel	Vert.B
NOSOGENE L.	15,3	± 41,6	9,8	± 55,9	12,3	± 35,7
NOXIGENE L.	-9,4	± 44,2	-29,9	± 76,5	-16,5	± 39,1
PRÄKANZ. L.	14,2	± 80,0	-113,0	± 89,5	-31,5	± 62,0
KARZINOME	62,7	± 59,6	114,9	±102,5	69,7	± 53,3

In der graphischen Darstellung auf der nächsten Seite (Abb.:21, "Paardifferenzen der Alkoholmengen") läßt sich erkennen, daß die Patienten mit noxigenen Leukoplakien und jene mit Mundhöhlen-Ca im letzten Jahr vor der Erstuntersuchung statistisch eindeutig mehr Alkohol konsumiert haben als ihre Kontrollpatienten.

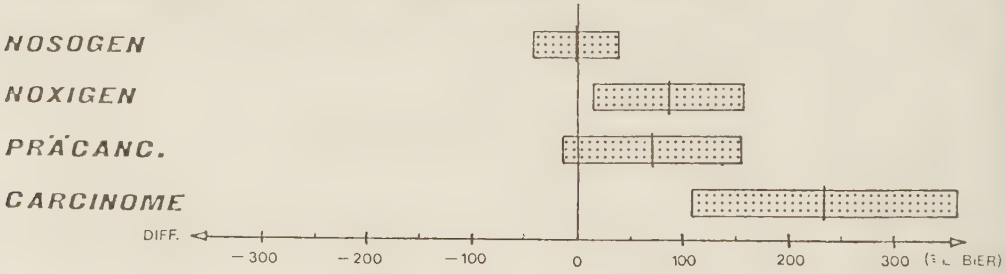
Auch jeder Patient mit einer präkanzerösen Leukoplakie hat im Durchschnitt innerhalb des letzten Jahres eine 70,7 Litern Bier entsprechende größere Alkoholmenge getrunken als sein Kontrollpatient, wie direkt aus der Abbildung 21 ablesbar ist. Trotzdem kann in diesem Fall nicht von einer statistischen Signifikanz gesprochen werden, da der Nullpunkt noch innerhalb des Vertrauensbereichs liegt.

Ähnlich ist die Situation auch bei der konsumierten Alkoholmenge der letzten 5 Jahre, wo wieder Patienten mit noxigenen Leukoplakien und Karzinomen deutlich mehr Alkohol zu sich genommen haben als ihre

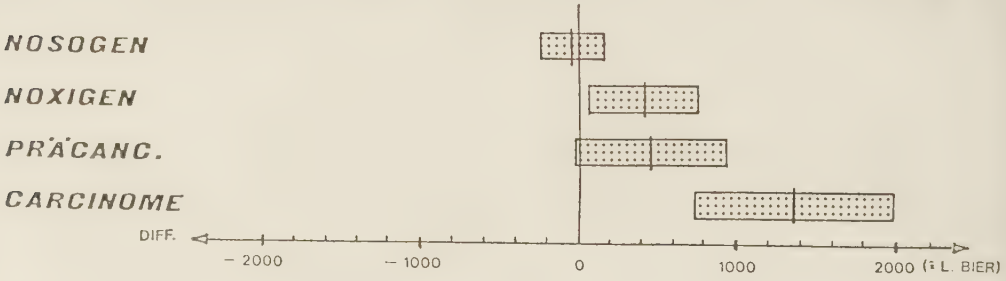
Abb.: 21

PAARDIFFERENZEN DER ALKOHOLMENGEN

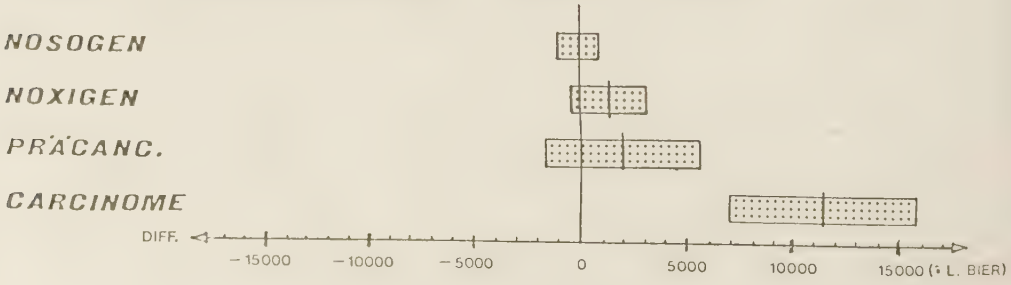
MENGE IM LETZTEN JAHR



MENGE IN DEN LETZTEN 5 JAHREN



ALKOHOLMENGE IM LEBEN



Kontrollen.

Alkoholmenge im Leben:
Betrachtet man jedoch die im Lauf des Lebens insgesamt konsumierte Alkoholmenge, so fällt der krasse Mehrverbrauch an Spirituosen bei den Krebspatienten auf, während sich die Patienten mit noxigenen Leukoplakien nunmehr weniger stark von ihrer Kontrollgruppe abheben.

Das bedeutet, daß im Gegensatz zu den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen, die schon immer mehr Alkohol zu sich genommen haben als ihre altersmäßig vergleichbare Kontrollgruppe und die das immer noch tun, die Patienten mit noxigenen Leukoplakien vor allem in den letzten Jahren verstärkt zum Alkohol gegriffen haben.

> Zur Verdeutlichung der Zahlen, etwa der 11319 Litern Bier entsprechenden Alkoholmenge, die ein Krebspatient im Laufe seines Lebens durchschnittlich mehr konsumiert hat als sein Kontrollpatient im Mittel, diene folgende Umrechnung:
> Um auf diese Differenz zu kommen, muß jeder Karzinompatient im Durchschnitt 31 Jahre lang jeden Tag 1 Liter Bier (oder eine entsprechende Menge Alkohol in anderer Form) mehr getrunken haben als sein Kontrollpatient!

Demgegenüber zeigen die an nosogenen Leukoplakien Erkrankten im Vergleich zu den Kontrollen keine oder nur unbedeutende Unterschiede im Konsumverhalten mit Alkohol.

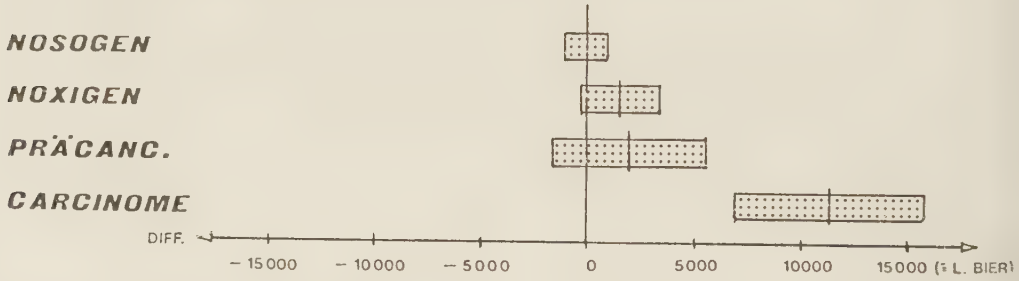
Bei der Alkoholmenge im Leben sieht man ferner, daß der durchschnittliche Mehrverbrauch gegenüber den Kontrollpatienten umso mehr zunimmt, je maligner der orale Schleimhautbefund ist. Dieser Trend wird jedoch vor allem durch die Männer unter den Patienten verursacht, wie die zusätzliche Unterscheidung nach Geschlechtern beweist (siehe Abb.: 22 / Paardifferenzen : Alkoholmenge im Leben).

Die Frauen zeigen diesen Trend nicht, und die weiblichen Präkanzerosepatienten haben sogar einen auffälligen Alkoholminderverbrauch im Vergleich zu ihren schleimhautgesunden Pendants.

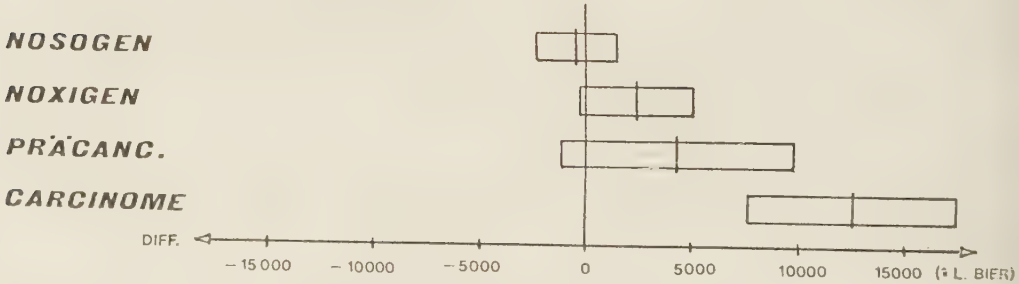
Abb.: 22

PAARDIFFERENZEN ALKOHOLMENGE IM LEBEN

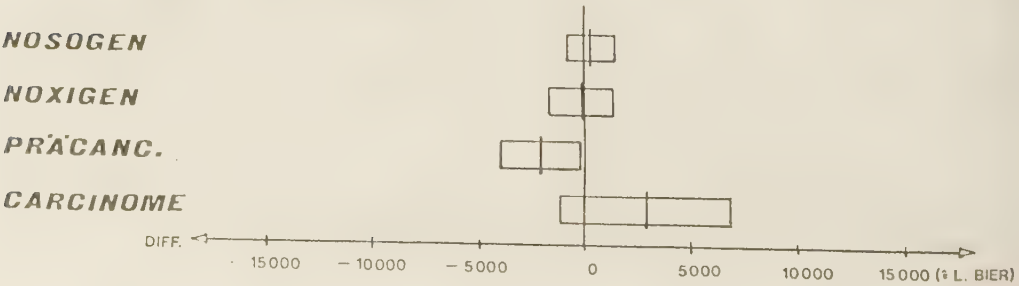
ALLE FÄLLE



a) nur Männer



b) nur Frauen



Maximale Alkoholtagesmenge:

Ein ähnliches, statistisch sogar noch aussagekräftigeres Bild bietet die Abb.: 23 (Paardifferenzen: max. Alkoholtagesmenge), wo die Dauer dieses Konsumverhaltens jetzt keine Rolle spielt.

Wieder haben die Patienten mit maligneren Schleimhautbefunden größere Alkoholmengen pro Tag getrunken als ihre zugehörigen Kontrollpatienten im Mittel und wieder sind für diese Tendenz allein die Männer verantwortlich (siehe Abb. 23 auf der nächsten Seite). Deren Mehrverbrauch liegt - mit Ausnahme der auch hier unauffälligen Patientengruppe mit nosogenen Leukoplakien - jeweils außerhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit (bzw. die Präkanzerosen nur knapp innerh.).

Diese Ergebnisse kommen auch in Abb. 24 (maximale Alkoholtagesmengen der Alkoholkonsumenten) auf der übernächsten Seite zum Ausdruck, wo die 4 Diagnosegruppen nicht mit ihren Kontrollpatienten, sondern untereinander verglichen werden.

Alkoholkonsumdauer:

Betrachtet man abschließend noch die reine Dauer, wie lange also Alkohol in beliebiger Menge schon konsumiert wird (Abb.: 25 / Paardifferenzen: Alkoholkonsumdauer / siehe drittnächste Seite), fallen wieder die Karzinompatienten besonders auf, die im Vergleich mit ihrer altersmäßig passenden Kontrollgruppe deutlich länger Alkohol trinken (im Durchschnitt fast 6 Jahre mehr).

Interessanterweise nehmen die Patienten mit noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien jedoch weniger lange Alkohol zu sich als deren Kontrollpatienten.

Zusammenfassung der Alkoholauswertung:

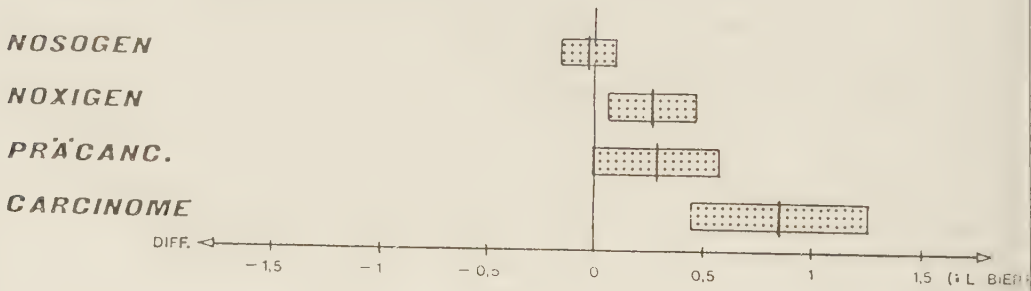
Zusammenfassend unterscheiden sich also Patienten mit nosogenen Leukoplakien, was den Alkoholkonsum betrifft, nicht oder nur ganz minimal von ihren Kontrollfällen.

Patienten in den Gruppen mit noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien nehmen mehr Alkohol zu sich als ihre schleimhautgesunden Vergleichspatienten, jedoch erst verstärkt in den letzten Jahren vor

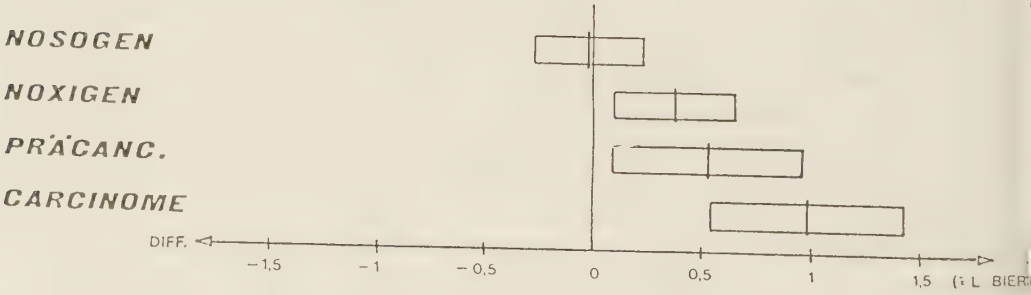
Abb.: 23

PAARDIFFERENZEN MAX. ALKOHOLTAGESMENGE

ALLE FÄLLE



a) nur Männer



b) nur Frauen

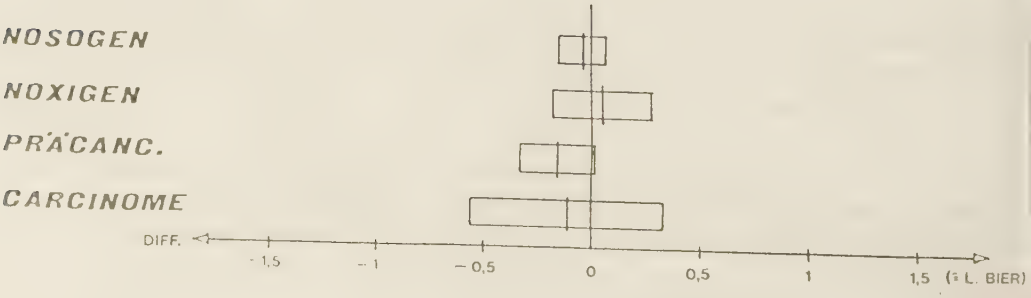


Abb.: 24

MAX. ALKOHOLTAGESMENGEN DER ALKOHOLKONSUMENTEN

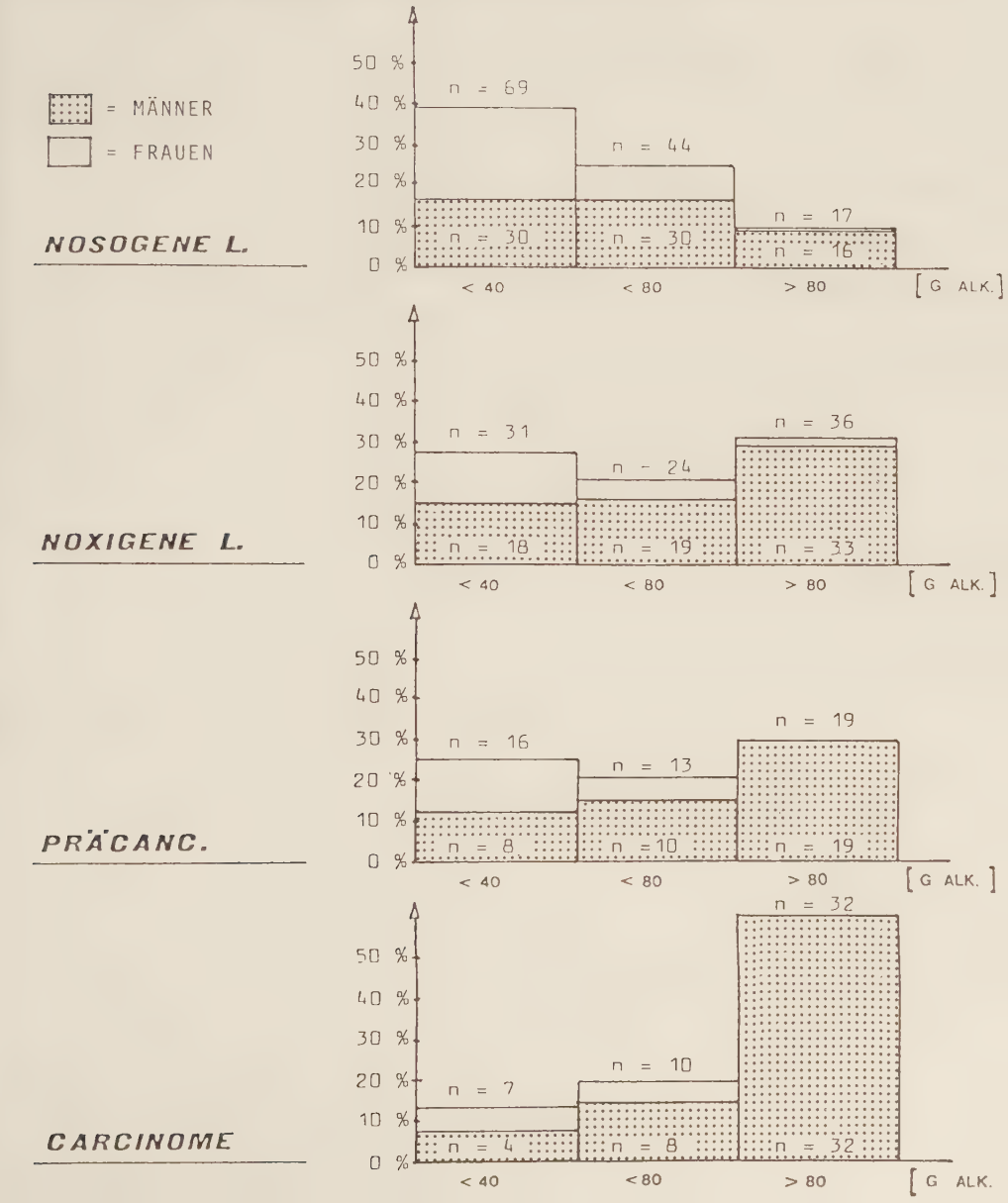
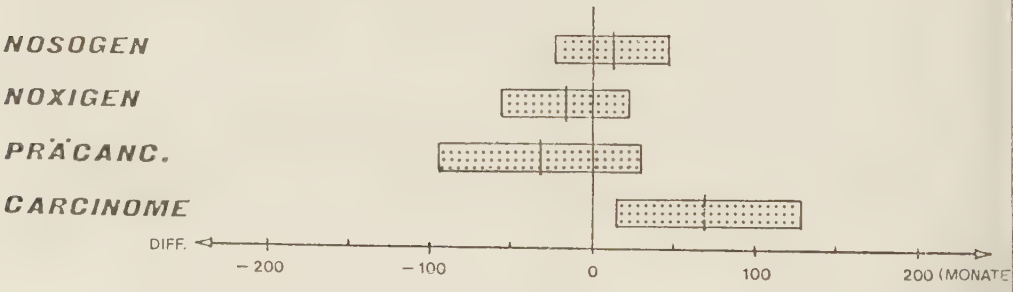


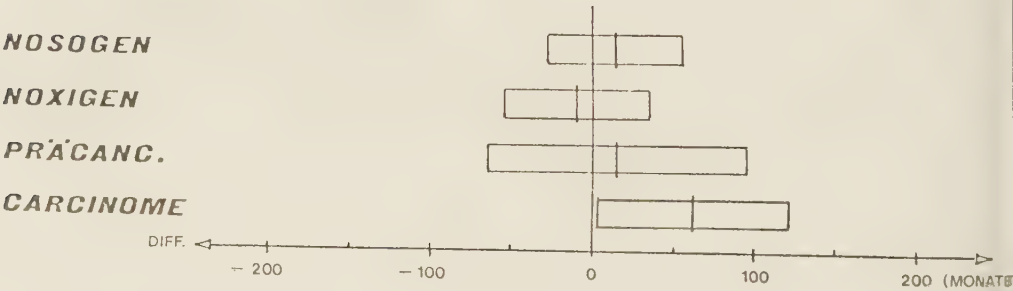
Abb.: 25

PAARDIFFERENZEN ALKOHOLKONSUMDAUER

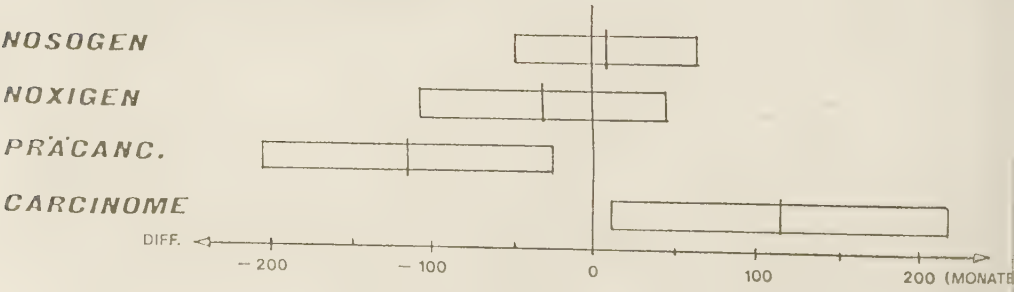
ALLE FÄLLE



a) nur Männer



b) nur Frauen



der Erstuntersuchung.

Karzinompatienten schließlich trinken gegenüber ihrer Vergleichsgruppe deutlich mehr Alkohol und das schon seit längerer Zeit.

H) Diskussion

H1) Häufigkeit der einzelnen Leukoplakietypen

Zur Frage der Häufigkeit von Leukoplakien in der Bevölkerung -die meisten Autoren geben hierfür Prävalenzraten zwischen 0,6% und 3,6% an (7,10,14,78,90,94,96,143) - kann hier keine Stellung genommen werden, da unsere Untersuchung keine epidemiologische Studie ist.

Wir können nur das Verhältnis der 4 Diagnosegruppen zueinander vergleichen, und selbst das kann zugunsten einer überproportionalen Repräsentation maligner Befunde verschoben sein, da niedergelassene Ärzte wohl eher jeden Patienten mit Mundschleimhautkarzinom an unsere Universitätskliniken überweisen als jeden beschwerdefreien Lichen-ruber-Patienten.

Zusätzlich zeigt sich je nach Fachrichtung der Klinik eine unterschiedliche Häufung bestimmter Leukoplakietypen; eine unserer Studie vergleichbare Untersuchung über Leukoplakien, durchgeführt an der ZMK-Klinik unserer Universität, ermittelte bei 76% aller Patienten noxigene Veränderungen (13), im krassen Gegensatz zu unserem Ergebnis, wo noxigene Leukoplakien mit 28% Anteil deutlich seltener zu finden sind.

Wenn aber schon die Ergebnisse zweier unter ähnlichen Kautelen durchgeführter Studien so stark differieren, so wird verständlich, daß man die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Leukoplakietypen in unserer Studie nicht verallgemeinern kann, daß also der Proporz in der Gesamtbevölkerung nicht zwangsläufig ebenso sein muß wie in unserem Patientenkollektiv.

H2) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Beobachtung, wonach Leukoplakien eher mit zunehmendem Alter auftreten (93,141), läßt sich auch in unserem Patientengut bestätigen. Das Durchschnittsalter liegt immerhin bei 51,8 Jahren.

Dabei fällt jedoch auf, daß Karzinompatienten im Mittel etwa 5 Jahre jünger sind als die Patienten mit Präkanzerosen. Da die Kanzerogenese auch mit einem Nachlassen der Abwehrkräfte bei zunehmendem Alter erklärt wird (68) und über präkanzeröse Vorstufen erfolgt, hätte man bei den Krebspatienten auch eine - wie bei den Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien - mit den Alter zunehmenden Häufigkeit erwartet.

Daß die Patienten mit noxigenen Leukoplakien wiederum auffällig jünger sind als die Patienten mit prämalignen und malignen Veränderungen, kann ein Hinweis darauf sein, daß die für die noxigenen Leukoplakien ursächlichen Reize bei weiterandauerndem Einwirken zur malignen Entartung führen (Virchow'sche Reiztheorie der Ca-Entstehung (siehe 66))(vgl. auch 18).

Bei der Unterteilung in Altersklassen stellt man fest, daß präkanzeröse Leukoplakien nur vereinzelt vor den 40. Lebensjahr auftreten und ihre größte Häufigkeit im 6., 7. und 8. Lebensjahrzehnt erreichen. Damit können wir gleichlautende Literaturangaben bestätigen: 6,7,10,17,18,20,28,50,73,81,86,90,96,111,113,116,119,127,139,140, 141,152.

Anders verhält es sich jedoch bei den Ca-Patienten, wo die Häufigkeitsmaxima bereits zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr zu finden sind und wo Karzinome in höheren Altersklassen wieder seltener werden. Vielleicht ist hier im Rentenalter die Zahl oder Intensität der ätiologisch relevanten Faktoren nach Beendigung der Berufstätigkeit (vgl. Berufe mit hohem Alkoholkonsum: Maurer) wieder geringer?

Untersucht man die Verteilung der Geschlechter, so erwartet man ein Überwiegen männlicher Patienten, fanden doch Pindborg (86,90)

und andere Autoren (3,4,35,65,102,123,130) unter ihren Leukoplakiepatienten Männer um ein mehrfaches häufiger vertreten als Frauen (Haase 1931 sogar ♂:♀ = 49:1 (41)). Aus neueren Arbeiten ist jedoch der Trend erkennbar, wonach das Geschlechterverhältnis zunehmend ausgeglichener wird, wofür meist der für Frauen heutzutage im Vergleich zu früher erleichterte Zugang zu Konsumgiften wie Alkohol und Tabak verantwortlich gemacht wird (54,62,94,96,97,121,147, 149,150).

Wie deshalb erwartet sind auch in unserer Studie die Männer mit nicht ganz 60% Anteil etwas in der Überzahl (♂:♀ = 3:2).

Beim Vergleich mit o.g. Untersuchungen muß dabei berücksichtigt werden, daß die von uns verwendete erweiterte Definition durch die Einbeziehung der Gruppe mit nosogenen Leukoplakien zwangsläufig den prozentualen Anteil der Frauen erhöht. Denn die Patienten mit nosogenen Läsionen sind zu etwa 90% Lichen-ruber-Fälle, und vom Lichen ist ja ein bevorzugter Befall des weiblichen Geschlechts bekannt (2,44,61,82,84,110,117), was wir somit auch mit unserem Zahlenmaterial bestätigen können: bei den Patienten mit nosogenen Leukoplakien (90% Lichen ruber!) überwiegen auch bei uns mit 54,2% die Frauen.

Besieht man sich die Altersstruktur der Frauen mit noxigenen Leukoplakien, so fallen 2 Häufigkeitsmaxima auf: eines in der Altersklasse von 50-59 Jahren (wie bei den Frauen mit nosogenen Leukoplakien auch) und ein zusätzlicher zweiter Häufigkeitsgipfel in der Spalte von 30-39 Jahren. Man gewinnt so den Eindruck, daß sich zwei unterschiedliche Entwicklungen überlappen. Möglicherweise wirkt sich hier der erst in der Nachkriegszeit von der Gesellschaft weitgehend akzeptierte und damit erst verstärkte Zugriff der Frauen auf Alkohol und Tabak aus, in dem Sinne, daß eine den Männern zahlenmäßig ebenbürtige Generation Frauen erst "nachwächst" und sich daher in unserem Patientengut nur in den unteren Altersklassen bemerkbar macht.

Noch sind bei uns jedoch wie bei Burkhardt (18) und anderen die Männer bei den maligneren Schleimhautbefunden häufiger vertreten als die Frauen, und dies ganz besonders in der Karzinomgruppe, wo auf 1 weiblichen Patienten rechnerisch fast 6,5 Männer kommen.

H3) Übereinstimmung klinische Diagnose/endgültige Zuordnung

Die Einteilung der Leukoplakien erfolgte bei uns meist aufgrund der patho-histologischen Diagnose von Gewebeproben, die bei 94,3% aller Patienten entnommen werden konnten. Trotzdem sollte jeder Erstuntersucher schon aufgrund der Anamnese, des klinischen Bildes und des Palpationsbefundes eine klinische Verdachtsdiagnose stellen.

Der Vergleich beider Diagnosen zeigt, daß die Treffsicherheit des Klinikers bei der Unterteilung in nosogene und noxigene Leukoplakien mit jeweils fast 90% Übereinstimmung mit dem feingeweblichen Untersuchungsergebnis recht hoch ist.

Auch von den 52 Karzinomen wurden nur 4 nicht erkannt, und diese zumindest als präkanzerös eingestuft. Das gute Ergebnis einer früheren Auswertung bei geringerer Fallzahl (104), wo kein Ca vom Dermatologen nicht als solches erkannt wurde, bestätigte sich nicht mehr.

Die größten Schwierigkeiten bereitete dem erstuntersuchenden Stationsarzt erwartungsgemäß die Diagnose präkanzeröser Leukoplakien, von denen nur 54,7% richtig identifiziert wurden und wovon die restlichen 45,3% fast ausschließlich für benigne Veränderungen gehalten wurden. Da also offensichtlich diskrete, beginnende Dysplasien klinisch nur schwer zu erkennen sind, andererseits aber der Übergang von benignen Veränderungen zur prämalignen und weiter malignen Entartung aus prognostischen und therapeutischen Gründen möglichst frühzeitig bemerkt werden sollte, muß eine grundsätzliche Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose mit Hilfe von Probebiopsien (bei kleinflächigen Läsionen Exzisionsbiopsien) gefordert werden, wie das auch Hornstein (52), Bánóczy (5) und Burkhardt (18) verlangen.

Die Erfahrung, daß vereinzelt die Verdachtsdiagnose erst nach Kenntnis der histologischen Untersuchungsergebnisse in den Bogen eingetragen wurden, deutet dabei auf eine eher größere Unsicherheit beim rein klinischen Befund hin und verstärkt nur die aufgestellte Forderung nach zusätzlicher histologischer Abklärung.

H4) HNO-Befunde

In Zusammenarbeit mit der HNO-Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg wurden bei uns erstmals alle Leukoplakiepatienten systematisch hals-, nasen- und ohrenärztlich untersucht. Diese Erweiterung des Untersuchungshorizonts lag nahe, da Larynx sowie Oro- und Hypopharynx wohl den gleichen endogenen und exogenen Reizfaktoren ausgesetzt sind wie die Mundhöhle als oberster Teil des Respirations- und Digestionstrakts auch.

Das von Slaughter (120) propagierte Prinzip der "field cancerization" beschreibt dabei die Vorstellung einer an mehreren Stellen gleichzeitig (synchron) oder mit zeitlicher Verschiebung (metachron) stattfindenden Kanzerisierung, die durch chronisch auf die Schleimhaut des gesamten Aerodigestivtrakts einwirkende Karzinogene hervorgerufen wird. Wenn also eine ausreichende Quantität und Qualität kanzerogener Faktoren bereits zu einer Dysplasie im Mundhöhlenepithel geführt hat, so können ebendiese krebserregenden Reize bei den etwas tiefer gelegenen Teilen des Atmungs- und Verdauungstrakts einen ähnlichen Effekt hervorrufen.

Dies bestätigt sich auch in unseren Auswertungsergebnissen, denn je maligner der intraorale Befund ist, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit eines malignen Zweitbefundes im Kehlkopfbereich. So hatten von unseren Patienten mit Mundhöhlenkrebs 13,5% gleichzeitig im Kehlkopf eine Präkanzerose oder ein Karzinom.

Wurden multiple primäre Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt früher für ungewöhnlich gehalten und nur selten beschrieben (16,142), so ist man heute eher gegenteiliger Meinung: die Inzidenzrate für Simultankrebs in der sogenannten "head and neck region" wird in einigen Studien für deren Ca-Patienten mit immerhin 5% - 18% angegeben (74,112,120,145,151).

Als ätiologische Co-Faktoren kommen bei Veränderungen im Larynx- und Pharynxbereich - wie bei oralen Leukoplakien und Karzinomen auch - Rauchen, chronischer Alkoholkonsum, enorale habits und schlechte Mundhygiene in Frage (125). So fanden auch wir beispiels-

weise den Raucheranteil unter den Patienten mit pathologischen Larynxveränderungen auffallend erhöht (86,5%) im Vergleich zur Patientengruppe mit unverändertem Kehlkopf (dort nur mehr 57,9% Raucher).

Unsere Hoffnung, daß sich Larynxveränderungen womöglich durch Symptome wie Heiserkeit, Globusgefühl und andere bemerkbar machen, wurde allerdings enttäuscht. Patienten mit und ohne Larynxveränderungen gaben diese Beschwerden etwa gleichhäufig an, so daß solche Angaben als Diagnosehinweis unbrauchbar sind.

Bei den Entzündungszeichen im HNO-Bereich sind Patienten mit Larynxveränderungen dagegen wieder häufiger vertreten, doch wird eine verstärkte Entzündungsbereitschaft weniger auf den Auswirkungen von Kehlkopfveränderungen beruhen als vielmehr wie diese selbst eine Folge anderer endogener und exogener Reize sein.

So bleibt festzustellen:

1) daß schon Patienten mit benignen und präkanzerösen oralen Leukoplakien zwischen 1,1% und 6,3% prämaligne und maligne Kehlkopfveränderungen aufweisen und daher bei jedem Leukoplakiepatienten der gesamte obere Aerodigestivtrakt befundet werden sollte.
2) daß die multizentrische Natur von Krebserkrankungen der oberen Luft- und Speisewege eine besonders intensive Suche nach Simultankrebsen bei Patienten mit oralen Karzinomen erfordert (vgl. 112), da bei uns 13,5% der Krebspatienten simultan eine Kehlkopfpräkanzerose oder -karzinom hatten.
   Dies ist mehrfach erforderlich, da der Abstand zwischen metachronen Primärtumoren z.B. bei Moore (83) 5,76 Jahre betrug.
3) daß sich Larynxveränderungen nicht durch bestimmte Symptome verraten (Heiserkeit, Globusgefühl und andere) und daher die lupenendoskopische Untersuchung unerläßlich ist, will man die Prognose von Kehlkopfkarzinompatienten verbessern.

H5) Berufsstruktur

Auch die Auswertung der Berufsangabe (Beruf jetzt, bzw. bei Rentnern der frühere Beruf) zeigt Unterschiede der 4 Diagnosegruppen untereinander auf. Der Beruf spielt dabei insofern eine Rolle, als er zum einen den Umgang mit bestimmten Noxen erfordern kann (chemische Dämpfe, Ruß, Staub usw. führen zu einer größeren Leukoplakiehäufigkeit: 12,94,122), zum anderen aber auch das Konsumverhalten bezüglich Alkohol und Rauchen beeinflußt.

Typisches Beispiel für letztere Behauptung ist der schon fast sprichwörtlich hohe Alkoholkonsum von Bauarbeitern, und so verwundert es nicht, daß ungelernte Hilfskräfte und andere Bauberufe unter den Patienten mit Mundschleimhautkarzinomen tatsächlich die am stärksten vertretenen Berufsgruppen sind. In den übrigen 3 Diagnosegruppen kommen diese Berufsangaben anteilmäßig seltener vor.

Wenn man aber von der Vorstellung ausgeht, daß orale Karzinome über den Weg einer (meist) noxigenen Leukoplakie entstehen (dort sind ungelernte Hilfskräfte nur viertstärkste Berufsgruppe), so kann gefolgert werden, daß eine noxigene Leukoplakie bei einer ungelernten Hilfskraft ein höheres Entartungsrisiko besitzt als bei anderen Berufszweigen.

Bei der prognostischen Abschätzung des Transformationsrisikos für einen Patienten mit einer noxigenen Leukoplakie kann also auch die Berufsangabe unterstützend zu Rate gezogen werden, zumal der Arzt bei anamnestischen Fragen über Trinkgewohnheiten und Rauchverhalten von manchen Patienten absichtlich getäuscht wird (72) und damit die Entartungswahrscheinlichkeit nicht immer richtig beurteilen kann.

Auffällig hoch ist auch der Anteil der handwerklichen Berufe allgemein (Bergleute, Bauberufe, Arbeiter, materialbearbeitende Berufe, ungelernte Hilfskräfte) in der Gruppe der Karzinompatienten (61,5%), gefolgt von den Patienten mit noxigenen Leukoplakien mit 41,7% (bei nosogenen und präkanzerösen Leukoplakien jeweils etwa 25% Anteil an Patienten mit handwerklichen Berufen).

Die schwere körperliche Arbeit läßt hier möglicherweise häufiger als in anderen Berufszweigen zu Alkoholika greifen, außerdem ist die soziale Schichtung ein denkbarer Grund für den Zusammenhang eines erhöhten Krebsrisikos mit handwerklichen Berufen (weniger auf Gesundheit bedachte Lebensführung und Konsumverhalten).

Auch Schottenfeld machte ja die Beobachtung, daß niedrigere sozioökonomische Gesellschaftsschichten (bei uns z.B. ungelernte Hilfskräfte etc.) eine größere Krebshäufigkeit bezüglich solcher Tumoren aufweisen, für deren Genese hauptsächlich Alkoholkonsum und Rauchen verantwortlich gemacht werden (106). Ähnliche soziale Unterschiede bemerkten auch andere Autoren (25,94).

In der Tabelle "häufigste Berufe" auf Seite 45 fällt weiterhin der hohe Anteil hauswirtschaftlicher Berufe bei den Patienten mit nosogenen Leukoplakien auf. Da diese zu etwa 90% aus Lichen-ruber-Fällen besteht und der Lichen bevorzugt das weibliche Geschlecht befällt (2,44,61,82,84,110,117), war jedoch ein derartiges Ergebnis zu erwarten, denn bei Frauen im mittleren und höheren Alter ist "Hausfrau" als alleiniger Beruf noch sehr häufig anzutreffen.

H6) Ätiologie
H6a) Anamnesedaten allgemein

Ein Hauptanliegen unserer Untersuchung war - wie schon aus dem Dokumentationsumfang des "Leukoplakiebogens" hervorgeht - das Herausfinden statistisch auffälliger Unterschiede aus den Anamneseantworten der Leukoplakiepatienten und ihrer Kontrollfälle, um so ätiologisch relevante Faktoren für Leukoplakien und orale Karzinome aufzuspüren.

Dabei soll nicht übersehen werden, daß in der wohlgemeinten Absicht, auch jeden noch so entfernten (mit oralen Leukoplakien wohl kaum assoziierten) Aspekt zu überprüfen, der Befragungsumfang schließlich derart ausgedehnt wurde, daß die Genauigkeit der Antworterhebung darunter zwangsläufig leiden mußte, vor allem bei solchen Fragen, wo aufgrund von Erinnerungslücken beim Patienten ein genaues Nachforschen erforderlich gewesen wäre (vgl. die relativ große Zahl ungenauer oder fehlender Angaben in den Feldern für die Alkoholkonsumdauern in Kap. F3).

Auch sollte immer der generelle Mangel einer solchen, auf Patientenantworten unbekannter Zuverlässigkeit gestützten Anamneseuntersuchung im Auge behalten werden. Es ist nämlich damit zu rechnen, daß Patienten diejenigen bekanntlich gesundheitsschädlichen Einflüsse, mit denen sie ein mögliches Eigenverschulden ihrer oralen Läsion zugeben würden (Alkohol, Rauchen), eher herunterspielen (72), und dafür möglicherweise verstärkt andere vom Befrager angebotene Ursachenfaktoren bei sich bemerkt haben wollen. Auch ist nicht auszuschließen, daß das Wissen der Diagnose (oder zumindest der klinische Verdacht) die Fragestellung des Interviewers beeinflußt (43), und letztlich muß auch die Zusammensetzung der Kontrollgruppe immer Berücksichtigung finden.

Die auffälligste Feststellung, daß nämlich die Karzinompatienten im Hinblick auf bisherige Erkrankungen einen ungewöhnlich "gesunden" Eindruck machen, wurde schon im Abschnitt G6a) mit der Indolenz dieser Patienten erklärt, sowie mit der möglichen Verdrängung solcher im Vergleich zur jetzigen Erkrankung zweitrangiger Befunde.

Die erhöhte Anfälligkeit für grippale Infekte bei den primär benignen Leukoplakien deutet auf eine generelle Verminderung der körpereigenen Abwehrfunktionen hin, was aber wider Erwarten dann bei den prämalignen und malignen Läsionen nicht mehr festzustellen ist.

Unsere Patienten mit präkanzerösen Leukoplakien und oralen Karzinomen hatten dafür auffallend mehr Leberschäden angegeben als ihre Kontrollfälle, was auf einer Linie mit den Ergebnissen von Vincent und Marchetta (1963) liegt, die eine Leberinsuffizienz bei 60% der Patienten mit Mund-, Larynx- und Pharynx-Ca feststellten (137) (vgl. auch 132,133). Darauf wird an späterer Stelle bei der Diskussion des Alkohols als Ursachenfaktor von Leukoplakien und Mundschleimhautkrebs noch einmal eingegangen.

Obwohl Syphilis als Grund oraler Leukoplakien zunehmend geringer erachtet wird, war dennoch bei 6,25% unserer Patienten mit noxigenen Läsionen in der Anamnese eine Geschlechtskrankheit festgestellt worden (auch Burkhardt zählt Syphilis zu den exogenen Ursachenfaktoren oraler Leukoplakien (18)). Andererseits sind jedoch hier die Fallzahlen, vor allem in den übrigen 3 Diagnosegruppen, so gering, daß auf eine weitere Wertung dieses Ergebnisses verzichtet werden soll.

Auch das Resultat zur Erfragung des Medikamentenverbrauchs soll nicht überinterpretiert werden. So werden für die Entstehung des Lichen ruber zwar Arzneimittelwirkungen diskutiert (23,37,42,105, 136) und tatsächlich nehmen die Patienten mit nosogenen Leukoplakien (ca. 90% Lichen ruber!) auffällig mehr Medikamente ein als ihre Kontrollfälle, doch ist auch ein psychosozialer Grund für den höheren Arzneimittelkonsum denkbar angesichts des hohen Anteils von Hausfrauen in dieser Gruppe.

Weiterhin fiel auf, daß Patienten mit nosogenen und noxigenen Leukoplakien eine verstärkte Exposition gegenüber Inhalationsnoxen wie chemischen Dämpfen, Rauch und Staub empfanden. Auch Pindborg (94) erwähnt derartige Inhalationsnoxen unter "industrial hazards" als mögliche Ursache bei der Ätiologie leukoplakischer Läsionen unter Berufung auf 2 osteuropäische Untersuchungsergebnisse, wonach in

Betrieben mit höherer Schadstoffbelastung eine entsprechend stärkere Prävalenz oraler Leukoplakien festgestellt worden war (12,122).

Im Zuge der Alkoholanamnese wurde auch die Frage gestellt, ob scharfe Getränke pur bevorzugt werden, da eine direkte Einwirkung konzentrierten Alkohols auf die orale Mukosa ja durchaus denkbar ist. Kurioserweise ist aber festzustellen, daß eher die Kontrollpatienten Alkoholika pur zu sich nehmen, wodurch ein möglicher Einfluß je nach der Art des konsumierten Getränks eher zu verneinen ist. Auch in anderen Arbeiten ist schon festgestellt worden, daß sich Krebspatienten in der Art der verwendeten Spirituosen nicht von den Kontrollen unterscheiden (148), wodurch der Eindruck entsteht, daß die Qualität beim Alkoholkonsum eine geringere Rolle für der Karzinomentstehung spielt als etwa die Quantität.

Die Interpretation der Ernährungsgewohnheiten macht auf eine weitere Schwierigkeit bei der Beurteilung der Anamneseergebnisse aufmerksam. So ist es nicht immer leicht zu entscheiden, ob ein statistischer Unterschied beim Vergleich der Antworten von Leukoplakie- und Kontrollpatient auf einen ätiologischen Faktor für oder nur auf eine Auswirkung von oralen Leukoplakien hinweist.

So tendieren wir beispielsweise dazu, die langsamere Eßgeschwindigkeit von Patienten mit nosogenen und präkanzerösen Läsionen sowie Mundschleimhautkarzinomen (deren Kontrollen essen alle hastiger!) als Folge ihrer eventuell schmerzhaften Affektionen zu betrachten.

Während andere Arbeiten (32,38,75,145) bei Patienten mit "head and neck cancer" keine Mangelernährung im Vergleich mit ihren Kontrollen finden konnten, gaben unsere (Leukoplakie- und) Krebspatienten eine geringere Vitaminzufuhr an - v.a. hinsichtlich Obst und Gemüse - als ihre zugehörigen Kontrollfälle. Andererseits ist jedoch die Frage zu stellen, wie ein Patient wohl seine Vitaminzufuhr objektiv beurteilen können soll!

Insgesamt ergab sich bei dieser univariaten Auswertung im Vergleich zu einer früheren Auswertung bei geringeren Fallzahlen (104) eine erheblich größere Zahl statistischer Auffälligkeiten (vgl. Kap. G6a).

H6b) Alkoholkonsumverhalten

Am ausführlichsten wurde in unserem Erhebungsbogen das Rauchverhalten (Anhang Seite X) und die Trinkgewohnheiten (Anhang Seite XII) dokumentiert - Menge, Häufigkeit, Dauer, Änderung, Aufgabe usw.

Während das Rauchen von W. Gollnast in einer Parallelarbeit untersucht wird, soll hier das Alkoholkonsumverhalten einer genaueren Auswertung unterzogen werden. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß starke Trinker zumeist auch starke Raucher sind und daß deshalb selbst bei alleiniger Auswertung der Alkoholvariablen die Effekte des Alkoholgenusses nicht unabhängig von den Effekten durch Tabakkonsum betrachtet werden können. Diese Schwierigkeit einer exakten Trennung der Auswirkungen dieser beiden Agentien (Alkohol und Tabak) infolge der geringen Zahl starktrinkender Nichtraucher wird auch von anderen Autoren empfunden (71,106).

Wenn wir also wie in Tabelle "Alkoholkonsum" (Kap. G6b / Seite 55) festgestellt haben, daß die Karzinompatienten bedeutend häufiger stark trinken, so kann man dennoch nicht behaupten, daß der gehäufte Alkoholgenuß für die Ca - Entstehung alleinverantwortlich ist, denn diese Patienten sind häufig auch starke Raucher (vgl. Dissertation W. Gollnast).

Ist auch das Zusammenwirken von Alkohol und Tabak als ätiologischer Faktor für Krebserkrankungen der oberen Luft- und Speisewege heute allgemein anerkannt (32,100,106,149), so ist man sich dennoch nicht im klaren, wie die Wirkung von Alkohol allein einzuschätzen ist.

Manche Autoren sind der Ansicht, daß Alkohol mindestens so kanzerogen ist wie Tabakrauch (60,72,137), andere fanden das Risiko für orale und laryngeale Karzinome durch Alkohol nur geringfügig erhöht im Vergleich zum viel risikoreicheren Rauchen (32), wieder andere erachten Alkohol per se für überhaupt nicht krebserregend (148,149). Im Tierversuch erzeugte Alkohol allein keine maligne Entartung (29), wohl aber im Zusammenspiel mit einem zusätzlichen Karzinogen (34). Daher wird dem Alkohol bei der Krebsentstehung oft die Rolle eines verstärkenden Faktors (promoter) zugeschrieben (36,149).

Wie entscheidend dennoch die Krebshäufigkeit in den oberen Speisewegen vom jeweiligen Alkoholkonsum abhängt, belegt eine Vielzahl von Untersuchungen (57,58,60,72,75,99,107,137,145). So konnte z.B. Keller zeigen, daß bei Juden - die zwar genausoviel rauchen wie die übrige Bevölkerung, die aber religiös bedingt keinen Alkohol trinken - die Inzidenzrate für Krebs im Mund- und Kehlkopfbereich viel geringer ist, obwohl die Häufigkeit für maligne Tumoren an anderen Stellen im Körper dann wieder der im Bevölkerungsdurchschnitt entspricht (57).

Auch in unserer Studie zeigt sich, daß die Karzinomgruppe einen erheblich größeren Anteil von Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum zu verzeichnen hat (Tabelle "Alkoholkonsum" und "max. Alkoholtagesmengen der Alkoholkonsumenten" / Kap. G6b), daß also auch in unserem Patientengut der Alkoholverbrauch und das Risiko von Mundschleimhautkrebs offensichtlich korreliert sind.

Die jeweiligen Unterschiede zur Kontrollgruppe (Paardifferenzen) zeigen, daß der Alkoholkonsum der Patienten mit nosogenen Leukoplakien fast exakt dem ihrer Kontrollpatienten entspricht. Die Patienten in den übrigen 3 Diagnosegruppen trinken mehr Spirituosen als ihre Vergleichsgruppen, vor allem diejenigen mit noxigenen Leukoplakien und ganz eklatant die Karzinompatienten, wobei jedoch für diese Trends hauptsächlich die Männer verantwortlich sind.

Vergleicht man die konsumierte Alkoholmenge im letzten Jahr, in den letzten 5 Jahren und im ganzen Leben, so zeichnet sich ab, daß die Patienten mit oralen Karzinomen schon immer und auch in den letzten Jahren mehr Alkohol zu sich genommen haben als ihre Kontrollfälle, während sich die Patienten mit präkanzerösen und vor allem diejenigen mit noxigenen Leukoplakien diesbezüglich erst in letzter Zeit verstärkt von ihren Kontrollen abheben.

Dies legt die Vermutung nahe, daß der Faktor Zeit bei der Ca-Entstehung durch Alkohol eine entscheidende Rolle spielt, und dementsprechend zeigt auch die Karzinomgruppe als einzige eine statistisch höhere Alkoholkonsumdauer (siehe Tabelle auf Seite 57 / Kap. G6b).

Auch Kissin et alteri fanden, daß Alkoholiker mit Krebs längere Zeit Trinker sind als Alkoholiker ohne Krebs (60), daß also der Einfluß der Zeit ausschlaggebend ist. Demgegenüber und auch im Widerspruch zu unseren Ergebnissen konnte in einer irischen Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in den Alkoholkonsumdauern von Patienten mit "head and neck cancer" und ihren Kontrollen nachgewiesen werden (46). (Vielleicht trinken in Irland auch die Kontrollpatienten schon länger Alkohol?)

Die Entstehung von Mundhöhlenkrebs soll nach frühestens 10 Jahren Alkoholkonsum stattfinden (60,72); es darf also vermutet werden, daß bei der Beibehaltung des vor allem in den letzten Jahren erhöhten Alkoholkonsums der Patienten mit noxigenen Leukoplakien über eine längere Zeitspanne sich aus deren Läsionen ebenfalls Karzinome entwickeln könnten (diese Gruppe hat ja auch erst das niedrigste Durchschnittsalter in unserer Studie!).

Obwohl aus unserer Untersuchung ebenso wie aus vielen anderen hervorgeht, daß starker Alkoholkonsum zu einem erhöhten Krebsrisiko im oberen Respirations- und Digestionstrakt führt (vgl. Literaturangaben oben), ist man sich über den genauen Wirkungsmechanismus nicht im klaren. Folgende Hypothesen werden genannt:

1) ALKOHOL PER SE IST KARZINOGEN (Äthanol; Herstellungsverunrein.) Tierexperimente haben jedoch an Mäusen gezeigt, daß 20% Alkoholzusatz zum Trinkwasser auch über längere Zeit keine Tumorentstehung verursacht (59).
2) ALKOHOL IST WEGBEREITER ANDERER KREBSERREGENDER AGENTIEN (71) Schädigung der oralen Mukosa durch Alkohol und damit erhöhte Empfindlichkeit gegenüber anderen Krebserregern, z.B. Bestandteilen des Tabakrauchs usw.

Als mögliche Mechanismen, durch die chronischer Alkoholkonsum die Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut im oberen Respirations- und Digestionstrakt herabsetzen kann und sie so empfindlicher gegen andere Noxen macht, werden folgende Wirkungsprinzipien diskutiert:

a) ALKOHOLISMUS FÜHRT OFT ZU HYPOVITAMINOSEN UND SPURENELEMENT-MANGEL (138)
Die häufig bei Alkoholikern zu beobachtenden Störungen des Vitamin- und Mineralhaushalts führen zu:
HYPOVITAMINOSEN (Vitamin B_2-Mangel führt zu Entzündung der Mundschleimhaut (15))
ZINKMANGEL (bei Leberzirrhose Zinkmangel ⟶ im Tierexperiment Haarausfall und Parakeratose (15))
EISENÜBERLADUNG (bei chron. Alkoholismus Eisenüberladung ⟶ Gewebsschäden durch path. Eisenspeicherung (15))

b) ALKOHOLBEDINGTE LEBERSCHÄDEN FÜHREN ZU SCHÄDIGUNGSSTOFFWECHSEL (15)
Die zerstörende Wirkung von Alkohol auf Leberzellen (99,106, 107) stört die Elimination von Schadstoffen aus den Körper.

c) ALKOHOLISMUS IN VERBINDUNG MIT HEPATOPATHIEN UND MANGELERNÄHRUNG WIRKT IMMUNSUPPRESSIV (36,106)
Tierexperimente haben gezeigt, daß Äthanol die Leukozytenwanderung in traumatisiertes Gewebe reduziert und somit die Abwehrbereitschaft des Organismus herabsetzt, wodurch anderen Noxen (Tabakrauch etc.) weniger Widerstand entgegengesetzt werden kann.

Abschließend läßt sich zur Auswertung der Trinkgewohnheiten feststellen, daß die Fehler aufgrund der Recodierung fehlender Angaben in den Alkoholkonsumdauern (siehe Kap. F3) und aufgrund der unsicheren Zuverlässigkeit anamnestischer Angaben (starke Trinker werden ihren Alkoholkonsum im Zweifelsfall niedriger angegeben haben als er es tatsächlich war) wohl eher das Ergebnis abgeschwächt haben als es über Gebühr deutlich ausfallen zu lassen.

Wir vermuten, daß der Unterschied im Spirituosenkonsum zwischen Leukoplakie- und Karzinompatienten einerseits und den Kontrollfällen andererseits eher noch gravierender ausgefallen wäre, wenn bei der Anamnese fehlende oder ungenaue Angaben hätten vermieden werden können und falls eine objektivere Beurteilung des Alkoholverbrauchs als durch die Betroffenen selbst möglich gewesen wäre.

In unserer Studie zeigt sich also, daß:

1) die zunehmende Malignität des oralen Befundes mit einem erhöhten Alkoholkonsum korreliert ist.

2) Männer mit noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien vor allem in den letzten Jahren verstärkt Alkohol trinken (MENGE!).

3) Ca-Patienten schon immer mehr Alkoholika zu sich nehmen (MENGE UND ZEIT!), daß also für die Entstehung eines Karzinoms durch starken Alkoholgenuß der Faktor Zeit eine entscheidende Rolle spielt.

Wir schließen uns daher der Meinung an, daß eine Reduzierung des Alkohol- wie auch des Tabakkonsums ein entscheidender Schritt zur Prävention von Krebserkrankungen des oberen Aerodigestivtrakts ist (Rothman vermutet dadurch einen Rückgang um ca. 75% (99,100)).

Dies hat jedoch möglichst frühzeitig zu erfolgen, da das Einstellen des Rauchens und des Alkoholkonsums bei Vorliegen eines Karzinoms nicht mehr sicher einen zweiten primären Mund- und Kehlkopftumor verhindern kann (146) - die "field cancerization" hat bis dahin schon an anderen Stellen weitere Krebszellen erzeugt! Darauf sollten deshalb schon Patienten mit noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien eindringlich hingewiesen werden, denn vor allem die Patienten mit noxigenen Läsionen nehmen auch auffällig mehr Alkohol zu sich als ihre Kontrollfälle.

I) Zusammenfassung

Leukoplakien sind gemäß der WHO-Definition von 1967 "weiße, nicht abwischbare, keiner definierten Grundkrankheit zuzuordnende Schleimhautbezirke (88)", wobei wir jedoch nosogene (einer definierten Krankheit wie dem Lichen ruber mucosae, dem Lupus erythematodes etc. zuzuordnende) Leukoplakien nicht ausschließen wollen und sie daher als "Leukoplakien im weiteren Sinne" in unsere erweiterte Definition mit aufnehmen.

Entgegen ebenfalls gebräuchlichen Klassifikationsschemata je nach dem klinischen Aussehen (Bánóczy, Pindborg) unterteilen wir nach patho-histologischen und ätiologischen Gesichtspunkten (gemäß HORNSTEIN) in:

1) Nosogene Leukoplakien (L. im weiteren Sinne)	} Primär
2) Noxigene Leukoplakien (≙ WHO - Definition)	} benigne
3) Präkanzeröse Leukoplakien	
4) Karzinom (auf Leukoplakie)	

Leukoplakien sind Verhornungsanomalien der Schleimhaut und damit eines der ersten Anzeichen einer Organisationsstörung des Epithels. Sie können bei Weiterwirken der ursächlichen Reize (endogen ≙ Nosos/ exogen ≙ Noxe) in Präkanzerosen und weiter in Karzinome übergehen, sind also alle als fakultative Präkanzerosen einzustufen.

Daher wurde seit Anfang 1976 von der DFG das Projekt C1 innerhalb des Sonderforschungsbereichs 118 ("Früherkennung, Ursachenforschung und Verlaufsbeobachtung von benignen und präkanzerösen Leukoplakien sowie Karzinomen der Mundschleimhaut") gefördert, um mehr über die klinischen Aspekte und Ursachenfaktoren oraler Leukoplakien sowie Mundhöhlenkrebs zu erfahren.

Die vorliegende Arbeit wertet dabei eine Hälfte des umfangreichen Datenmaterials aus den Erstuntersuchungsergebnissen der mittlerweile 408 Patienten aus, die zwischen dem 12.01.1976 und den 07.07. 1980 in diese Studie aufgenommen wurden.

Die Patienten stammen aus dem Patientengut unserer Klinik (Dermatologische Universitätsklinik Erlangen) sowie der HNO- und ZMK-Klinik unserer Universität; außerdem wurden niedergelassene Ärzte in unserem Einzugsgebiet (nordostbayerischer Raum) um Überweisung von Leukoplakiepatienten gebeten.

Die Kontrollgruppe für die Auswertung der anamnestischen Daten setzt sich aus Altersheimbewohnern, Klinikangehörigen, Mitarbeitern zweier Erlanger Großbetriebe, Patienten mit Minimalbefunden (Warze, Furunkel etc.) sowie Begleitpersonen von Patienten zusammen.

Alle Patienten wurden gemäß unserem 24-seitigen Erhebungsbogen (siehe Anhang I - XXIV) umfangreich anamnestisch befragt, weiterhin (Kontrollpatienten jetzt ausgenommen) dermatologisch untersucht einschließlich der Bestimmung zahlreicher Laborwerte und zumeist auch inclusive einer Gewebeentnahme zur histologischen Begutachtung und schließlich noch zu Konsiliaruntersuchungen an die HNO- und ZMK-Klinik überwiesen.

Die so erhaltenen Daten wurden EDV-gerecht verschlüsselt und gespeichert, auf Übertragungsfehler und logische Fehler hin überprüft und am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation ausgewertet (Rechenanlage: Siemens Typ 7541 / Programmsystem für unsere Auswertung: SPSS, Version 6).

Zum Vergleich mit den nach Alter und Geschlecht angepaßten Kontrollgruppen (matched pairs) mit den 4 Diagnosegruppen bezüglich der Anamnesefragen wurden als statistische Methoden der McNemar - Test durchgeführt bzw. Paardifferenzen berechnet.

Zu den nachfolgenden Ergebnissen muß einschränkend darauf hingewiesen werden, daß unsere Untersuchung keine kontrollierte Studie ist, sondern im Sinne einer empirischen Studie eine explorative Analyse des umfangreichen Datenmaterials vornimmt.

In unserem Patientengut waren die 4 Diagnosegruppen (Klassifikation siehe oben) zu folgenden Anteilen vertreten:

Nosogene Leukoplakien	43,4%	(n=177)
Noxigene Leukoplakien	28,2%	(n=115)
Präkanzeröse Leukoplakien	15,7%	(n=64)
Karzinome	12,7%	(n-52)

Bei der Altersstruktur erwiesen sich die Patienten mit noxigenen Leukoplakien als diejenige Gruppe mit dem geringsten Durchschnittsalter (46,7 Jahre), wogegen die Patienten der Präkanzerosegruppe im Mittel am ältesten waren (59,4 Jahre). Auffallend waren die Karzinompatienten mit durchschnittlich 54,7 Jahren wieder jünger als letztere, wobei vor allem die 4 Patienten unter 40 Jahren (≙ 7,7%) dokumentieren, daß Krebserkrankungen nicht immer erst im höheren Alter auftreten.

Der prozentuale Anteil der Frauen - bei den nosogenen Leukoplakien erwartungsgemäß über 50%, da diese ja zu ca. 90% aus Lichen-ruber-Fällen bestehen und der Lichen das weibliche Geschlecht bekanntlich häufiger befällt - war bei den noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien mit 34,8% und 35,9% deutlich niedriger als der Anteil der Männer. Die extremste Ungleichverteilung der Geschlechter fand sich in der Karzinomgruppe, wo Frauen nur zu 13,5% vertreten waren, wo also nur jeder 7. bis 8. Krebspatient weiblichen Geschlechts war.

Prinzipiell (bei Zusammenfassung von nosogenen und noxigenen Läsionen zur Gruppe mit benignen Leukoplakien) ist also eine Zunahme des Anteils männlicher Patienten bei maligneren Befunden zu beobachten.

Betrachtet man die Altersstruktur in den 4 Klassen getrennt nach den Geschlechtern, so fällt bei den Frauen mit noxigenen Läsionen ein 2. Häufigkeitsmaximum auf (nicht nur in der Rubrik 50-59 Jahre, sondern ein zusätzliches in der Spalte von 30-39 Jahren), möglicherweise ein Ausdruck für das Nachwachsen einer neuen Generation Frauen, für die in den letzten Jahrzehnten der Zugang zu früher vor allem Männern vorbehaltenen Konsumgiften (Alkohol, Tabak) von der Gesellschaft immer mehr akzeptiert wurde.

Mag die rein klinische Untersuchung und Beurteilung bei der Diagnose von nosogenen und noxigenen Leukoplakien sowie Mundschleimhaut-

karzinomen auch in jeweils rund 90% der Fälle zu richtigen Ergebnissen führen, so wird dennoch durch die hohe Zahl klinischer Fehldiagnosen bei den präkanzerösen Leukoplakien die Unerläßlichkeit einer histologischen Absicherung der Verdachtsdiagnose dokumentiert.

Aufgrund der Anamnese, des klinischen Bildes und des Palpationsbefunds konnte der erstuntersuchende Dermatologe nur 54,7% aller Präkanzerosen richtig erkennen, zu schwierig ist offenbar die Befundung in diesem Grenzgebiet zur malignen Entartung. Zur wünschenswerten Früherkennung des prognostisch wie therapeutisch wichtigen Präkanzerosestadiums ist daher bei jedem Leukoplakiepatienten eine feingewebliche Untersuchung von Biopsiematerial zu fordern.

Zur Ausweitung des Untersuchungshorizonts auch in unzugänglichere Partien des oberen Aerodigestivtrakts wurden alle Leukoplakie- und Karzinompatienten an der HNO-Klinik konsiliarisch untersucht und routinemäßig laryngoskopiert. Je maligner der orale Befund war, desto häufiger fanden sich prämaligne oder maligne Veränderungen auch im Larynx:

bei nosogenen Leukoplakien	zu 1,1%
bei noxigenen Leukoplakien	zu 4,3%
bei präkanzerösen Leukoplakien	zu 6,3%
bei Karzinomen (auf Leukopl.)	zu 13,5%

Bei insgesamt 9% unserer Patienten konnte bei der HNO-Untersuchung eine therapierelevante Epithelveränderung des Larynx (benigne, präkanzeröse oder karzinomatöse Leukoplakie) entdeckt werden.

Der höhere Raucheranteil unter den Patienten mit pathologisch verändertem Kehlkopf (86,5%) gegenüber den Patienten ohne Larynxveränderungen (darunter 57,9% Raucher) legt eine ätiologische Relevanz des Tabakkonsums für diese Läsionen nahe.

Da sich Kehlkopfveränderungen nicht durch Symptome wie Heiserkeit und Globusgefühl bemerkbar machen (diese waren bei Patienten mit und ohne pathologischen Larynxbefund etwa gleich häufig anzutreffen:

18,9% gegenüber 16,4%), ist eine lupenendoskopische HNO-facharztliche Untersuchung aller Leukoplakiepatienten der einzige Weg, um die doch recht häufigen Simultanbefunde frühzeitig zu erfassen.

Da unter unseren Karzinompatienten der vergleichsweise hohe Anteil handwerklicher Berufe auffällt (61,5%), wobei vor allem ungelernte Hilfskräfte und Bauberufe als häufigste Berufsgruppen hervortreten, muß bei diesen Berufssparten von einem berufsassoziierten hohen Entartungsrisiko ausgegangen werden (Alkoholkonsum!).

Im größten Komplex unserer Untersuchung - der umfangreichen anamnestischen Befragung - ergaben sich im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen vielfach statistische Unterschiede (Tabelle "Gegenüberstellung ..." / Seite 49/50), die jedoch zum Teil nicht gedeutet werden können, zum Teil jedoch auch die Vielfalt möglicher ätiologischer Faktoren belegen:

Patienten mit benignen Leukoplakien hatten häufiger grippale Infekte als ihre Kontrollen, ein Hinweis auf reduzierte körpereigene Abwehrkräfte.

Die häufigeren Leberschäden der Gruppen mit prämalignen und malignen Läsionen lassen darauf schließen, daß sie ein möglicher prädisponierender Faktor für Epitheldysplasien sind, wohingegen sich Leberschäden als ätiologischer Faktor für den Lichern ruber (≈ nosogene Leukoplakien) in unseren Ergebnissen nicht auffällig gehäuft nachweisen lassen.

Geschlechtskrankheiten waren nur in der Anamnese von Patienten mit noxigenen Leukoplakien statistisch auffallend vermehrt zu finden.

Der höhere Medikamentenverbrauch der Diagnosegruppe mit nosogenen Leukoplakien wird von uns mit der besonderen psychosozialen Struktur dieser Patienten (viele Hausfrauen!) erklärt; ein möglicher kausaler Zusammenhang der Lichen-ruber-Genese mit Arzneimittelwirkungen ist jedoch ebenfalls nicht von der Hand zu weisen.

Der Raucheranteil ist nur bei den Fällen mit noxigenen Leukoplakien

und Mundschleimhautkarzinomen außergewöhnlich hoch verglichen mit den Kontrollgruppen; dazu geben die Patienten mit benignen Läsionen eine größere Schadstoffbelastung mit weiteren Inhalationsnoxen (chemische Dämpfe, Rauch und Staub) an.

Befragt nach der Art der verwendeten Alkoholika konnte bei allen unseren Patienten kein auffallend häufigerer Konsum scharfer Getränke (pur) eruiert werden - eher nahmen die Kontrollfälle öfter Hochprozentiges zu sich wie etwa in der Gruppe mit nosogenen Leukoplakien.

Zuletzt erachteten die Patienten mit Ausnahme der Präkanzerosegruppe ihre Vitaminzufuhr seltener als ausreichend als ihre Kontrollgruppen.

Bei der Untersuchung des Alkoholkonsumverhaltens konnte für die Männer eine Korrelation des Alkoholkonsums mit der Dignität ihrer oralen Läsion nachgewiesen werden. Patienten mit nosogenen Leukoplakien unterschieden sich so gut wie nicht von ihrer Kontrollgruppe, Patienten mit präkanzerösen und vor allem noxigenen Leukoplakien tranken hauptsächlich in den letzten Jahren mehr als ihre Vergleichsgruppen (Menge!), während schließlich Karzinompatienten schon immer mehr Spitituosen konsumieren (Menge und Zeit!).

Die Alkoholmenge scheint also ein ätiologischer (Co-) Faktor von noxigenen und präkanzerösen Leukoplakien zu sein, wogegen dann die Zeit offensichtlich ausschlaggebend für die darauffolgende Tumorentstehung ist.

Als Konklusion unserer Studie sollen folgende Forderungen aufgestellt werden:

1) Da alle Leukoplakien fakultative Präkanzerosen sind, ist zunächst eine genaue Diagnose - gestützt auf histologisch untersuchte Gewebeproben - unerläßlich!

2) Aufgrund des hohen Risikos eines Simultanbefalls im Kehlkopf ist außerdem eine prinzipielle konsiliarische HNO-untersuchung wünschenswert!

3) Da (Tabak- wie) der Alkoholkonsum ein zweifellos entscheidender ätiologischer Faktor bei der Leukoplakie- und Karzinomentstehung ist, soll allen Patienten (und ganz besonders so gefährdeten wie ungelernten Hilfskräften und Bauarbeitern) eine drastische Änderung ihres Konsumfehlverhaltens eindringlich nahegelegt werden.

J) Ausblick: Ansatzpunkte und Verbesserungsvorschläge für weitere Arbeiten

Aufgrund unserer univariaten Auswertung der Anamneseparameter können nun mit der reduzierten Zahl ergebnisträchtiger Variablen multivariate Untersuchungen durchgeführt werden, um durch geeignete Kombinationen und Verknüpfungen mehrerer Parameter das vielschichtige Bedingungsgefüge oraler Leukoplakien und Karzinome zu erhellen.

Ziel wird immer sein, eine Gewichtung der als ätiologisch relevant erkannten Faktoren treffen zu können, um so später einmal aufgrund von Anamneseangaben für jeden Patienten dessen "persönliches " Entartungsrisiko errechnen zu können.

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser und parallellaufender Arbeiten (über andere Gesichtspunkte dieses Leukoplakieprojekts) sollte eine kontrollierte Studie mit erheblich reduzierter Variablenzahl folgen, wodurch auch der Befragungsgenauigkeit gedient wäre. Denn je weniger Fragen zu stellen sind, desto mehr Zeit bleibt dem Untersucher zum Nachfragen im Falle von Erinnerungslücken beim Patienten, d.h. umso größer wäre die Reduzierung unnötiger missing values.

Aus den von uns gewonnenen Erfahrungen sollen daher noch einige konkrete Verbesserungsvorschläge für eine günstigere Gestaltung eines solchen neuen Erhebungsbogens vorgebracht werden:

1) Vermeidung von Ober- und Unterpunkten.
   Jede Frage sollte für sich beantwortet werden und nicht von der Beantwortung anderer (Oberpunkte!) abhängig gemacht werden

2) Dauern sollten nicht in Monaten angegeben werden.
   Die Pseudogenauigkeit einer Angabe in Monaten führt im Gegenteil durch die Umrechnung von (gewohnten) Jahresangaben in (ungewohnte) Monatszahlen zu weiteren Fehlermöglichkeiten, da sich Patienten bei der Frage nach weiter zurückliegenden Ereignissen sowieso nur grob erinnern werden und die Angabe deshalb in der Regel in Jahren machen werden.

3) Das Schema 0=nein/1=ja sollte zugunsten von 1=nein/2=ja verlassen werden, da die Unterscheidung fehlender Angaben (_) und der Aussage "nein" (0) bei der Auswertung zusätzliche Umbenennungsschritte erforderlich macht.

4) In jedem Datensatz sollte immer derselbe (möglichst am Zeilenende oder in der Nähe davon gelegene) Zeichenplatz ("Spalte") unbesetzt bleiben, damit Verschiebungen optisch leicht erkannt werden können, wenn man mehrere Datensätze untereinander vergleicht.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. ACKERMAN, L.V. / McGAVRAN, M.H.: Proliferating benign and malignant epithelial lesions of the oral cavity
J. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 16,400 (1958)

2. AL-UBAIDY, S.S. / NALLY, F.F. : Oral lichen planus - a clinical evaluation of 120 cases over a 12-year period
J. Ir. Dent. Assoc. 20,257 (1974)

3. ANASTASOV, A. / POPOFF, K. / ANDREEV, V. / IVANOV, J. : A clinical and morphological study concerning the canceri-zation of leukoplakia
Stomatologica (Bucur.) 20,249 (1973)

4. ANASTASOV, A. : Klinische und morphologische Studie über die Kanzersation der Leukoplakie
Dental abstracts 19,287 (1974)

5. BANOCZY, J. / CSIBA, A. : Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia
Cancer 29,1230 (1972)

6. BANOCZY, J. / SUGAR, L. : Longitudinal studies in oral leukoplakias
J. Oral Path. 1,265 (1972)

7. BANOCZY, J. / SUGAR, L. : Progressive and regressive changes in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies
Community Dent. Oral Epidemiol. 3,194 (1975)

8. BANOCZY, J. / CSIBA, A. : Occurrence of epithelial dys-plasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 120 cases
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 42,766 (1976)

9. BANOCZY, J. / RIGO, O. : Comparative cytologic and histo-logic studies in oral leukoplakia
Acta cytologica (Baltimore) 20,308 (1976)

10. BANOCZY, J. : Follow-up studies in oral leukoplakia
J. Max. Fac. Surg. 5,69 (1977)

11. BEUTEL, P. / KÜFFNER, H. / SCHUBO, W. : SPSS 8 ; Statistik-programm für die Sozialwissenschaften ; Version 6,7,8 (nach N. H. NIE und C. H. HULL)
Gustav Fischer Verlag 1980

12. BOGDANOWICZ, W. / SEBASTYARISKA, Z. / WOJTUSZKIEWICZ, J. : Wptyw czynników chemicznych na jame ustna u pracowników spoldzielni "Chemih" Wszczecinie (mit Zus.fassung in engl.)
Czas. Stomatol. 22,705 (1969)

13. BRÜNING, H. : Poliklinische Pilotstudie über die Häufigkeit oraler Leukoplakien (insbesondere präkanzeröser und früh-kanzeröser Leukoplakien) im Krankengut der Univ.-Zahn-Mund-Kieferklinik Erlangen
Dissertation 1979

14. BRUSZT, P. : Stomato-onkologische Reihenuntersuchungen in sieben Gemeinden Südungarns
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 72,758 (1962)

15. BUDDECKE, E. : Grundriß der Biochemie ; 5. Auflage
de Gruyter Verlag 1977

16. BURKE, M. : Multiple primary cancers
Am. J. Cancer 27,316 (1936)

17. BURKHARDT, A. / SEIFERT, G. : Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakien
Dtsch. med. Wschr. 102,223 (1977)

18. BURKHARDT, A. : Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien (Ultrastrukturelle und immunpathologische Aspekte)
Gustav Fischer Verlag 1980 (ISBN 0340-241 X)

19. CAMPBELL, R.C. : Statistische Methoden für Biologie und Medizin (übersetzt von P. IHM)
Georg Thieme Verlag 1971

20. CAWSON, R.A. : Leukoplakia and oral cancer
Proc. Roy. Soc. Med. 62,610 (1969)

21. COLOMB, H. / DEPLAGNE, H. / VALIGNAT, P. / LATARCHE, M. : Lichen lingual familial facteurs psychosomatiques communs
Bull. Derm. Syph. 79,424 (1972)

22. DEPAOLI, M. : Lichen ruber planus familiare
Minerva derm. (Torino) 45,11 (1970)

23. DIETZ, N. : Isolierter Lichen ruber planus der Mundschleimhaut nach Arsenmedikation
Zentralbl. Haut'Geschlechtskr. 95,176 (1956)

24. DOLBY, A.E. : Oral mucosa in health and disease
Blackwell scientific publications 1975 (ISBN 0 632 00101 1)

25. DORN, H.F. / CUTLER, S.J. : Morbidity from Cancer in the United States
Public Health Monogr. (Washington, D.C.) 56 (1959)

26. EASSON, E.C. / PALMER, M.K. : Prognostic factors in oral cancer
Clin. Oncol. 2,191 (1976)

27. EINHORN, J. / WERSÄLL, J. : Oral carcinoma in cases of leuko-plakia of the oral mucosa
Acta oto-laryng. (Stockholm) 224,20 (1966)

28. EINHORN, J. / WERSÄLL, J. : Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa
Cancer 20,2189 (1967)

29. ELZAY, R.P.
J. Dent. Res. 48,1200 (1969)

30. FASSKE, E. / HAHN, W. / MORGENROTH, K. / THEMANN, H. :
Die Leukoplakien der menschlichen Mundschleimhaut
Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e.V.
2. Jahrgang 7,1 (1958)

31. FEJERSKOV, O. / ROED-PETERSEN, B. / PINDBORG, J.J. :
Clinical, histological and ultrastructural features of a possible virus-induced oral leukoplakia
Acta Pathol. Mictobiol. Scand. (A) 85,897 (1977)

32. FELDMAN, J.G. / HAZAN, M. : A case-control investigation of alcohol, tobacco, and diet in head and neck cancer
Prevent. Med. 4,444 (1975)

33. FRANZ, B. / NEUMANN, O.G. : Leukoplakien des Kehlkopfes
Laryng. Rhinol. 57,428 (1978)

34. FREEDMAN, A. / SHKLAR, G. : Alcohol and hamster buccal pouch carcinogenesis
Oral Surg. 46,794 (1978)

35. GANGADHARAN, P. / PAYMASTER, J.C. : Leukoplakia - an epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India
Brit. J. Cancer 25,657 (1971)

36. GLUCKMAN, J.L. / CRISSMAN, J.D. / DONEGAN, J.O. : Multicentric squamous-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract
Head & Neck Surgery 3,90 (1980)

37. GOUGEROT, H. / BLUM, P. / DUREL, P. : Lichen corné et verruqueux, lichen spinulosus, lichen plan et pigmenté postaurique
Revue Franç. Dermatol. Vénér. 11,27 (1935)

38. GRAHAM, S. et al. : Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer
J. Natl. Cancer Inst. 59,1611 (1977)

39. GRINSPAN, T. / DIAZ, J. / VILLAPOL, L.O. / SCHNEIDERMAN, J. / BERDICHESKY, R. / PALESE, D. / FAERMAN, J. : Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association à un diabète
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 73,898 (1966)

40. GUPTA, P.C. et al. : Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers
Comm. Dent. and Oral Epidem. 8,287 (1980)

41. HAASE, G. : Zur Kenntnis der Leukoplakia oris und der Lippen- und Zungenkrebse bei Rauchern
Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 49,881 (1931)

42. HADIDA, M. / SAYAG, J. : Récidive de lichen plan après injection d'alpha-chymotrypsine
Bull. Dermatol. Syph. 77,525 (1970)

43. HAYES, R. : Current concepts in the epidemiology and early diagnosis of oral cancer
Vortrag an der St. Louis Universität, School of Dentistry (1969)
(siehe Lit. Nr. 60)

44. HELLGREN, L. : The prevalence of lichen ruber planus in different geographical areas in Sweden
Acta Derm. Vener. 50,374 (1970)

45. HELLGREN, L. : Lichen ruber planus in occupational groups in total populations
Berufsdermatosen 24,71 (1976)

46. HERITY, B. / MORIARTY, M. / BOURKE, G.J. / DALY, L. : a case-control study of head and neck cancer in the Republic of Ireland
Brit. J. Cancer 43,177 (1981)

47. HERSCHFUS, L. : Lichen planus
J. Mich. Dent. Assoc. 57,170 (1975)

48. HOLLÄNDER, K. : Lichen ruber planus. Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Dermatologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg der Jahre 1970 bis 1976
Dissertation 1979

49. HORNSTEIN, O.P. : Leukoplakia (in "Cancer of the skin" , ed. R. Andrade, S.L. Gumport, G.L. Popkon, Th.D. Ries)
Vol. 1,524-556 Verlag W.B. Saunders Co., 1976

50. HORNSTEIN, O.P. : Orale Leukoplakien (I. Klassifikation, Differentialdiagnose, ätiologische Bedingungen der Kanzerisierung,Prognose)
Dtsch.zahnärztl. Z. 32,497 (1977)

51. HORNSTEIN, O.P. : Leukoplakien der Mundschleimhaut
Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten 139,1 (1977)

52. HORNSTEIN, O.P. : Klinik, Ätiologie und Therapie der oralen Leukoplakien
Der Hautarzt 30,40 (1979)

53. HORNSTEIN, O.P. / HOLLÄNDER, K. / SIMON jr, M. : Klinische Feldstudie zur Häufigkeit und topographischen Verteilung des Lichen ruber einschließlich der Frage ätiologischer Einflußfaktoren
Z. Hautkr. 55,1562 (1980)

54. JOHNSTON, W.D. / BALLANTYNE, A.J. : Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer
Amer. J. Surg 134,444 (1977)

55. JOLLY, M. : Lichen planus and its association with diabetes mellitus
Med. J. Aust. 59,990 (1972)

56. JONES, J.H. / RUSSELL, C. : Candidal infection and leukoplakia
Brit. J. Oral Surg. 11,177 (1973)

57. KELLER, A.Z. / TERRIS, M. : The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx
Amer. J. Pub. Health 55,1578 (1965)

58. KELLER, M. : Some consequences of alcohol use; I. Alcohol and cancer.
In: Alcohol and Health, Ed. Second Special Report to the U.S. Congress, U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism pp. 69-90 (1974)

59. KETCHAM, A.S. / WEXLER, H. / MANTEL, N. :
Cancer Res. 23,667 (1963)

60. KISSIN, B. / KALEY, M.M. / WEN HUEY SU / LERNER, P. :
Head and Neck Cancer in Alcoholics
J. Amer. Med. Assoc. 224,1174 (1973)

61. KÖVESI, G. / BANOCZY, J. : Follow-up studies in oral lichen planus
Int. J. Oral Surg. 2,13 (1973)

62. KRAMER, I.R.H. : Precancerous conditions of the oral mucosa
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 45,340 (1969)

63. KRAMER, I.R.H. / LUCAS, R.B. / EL-LABBAN, N. / LISTER, L. :
A computer-aided study on the tissue changes in oral keratoses and lichen planus, and an analysis of case groupings by subjective and objective criteria
Brit. J. Cancer 24,407 (1970)

64. KRAMER, I.R.H. : Carcinoma in situ of the oral mucosa
Int. Dent. J. 23,94 (1973)

65. KRAMER, I.R.H. / EL-LABBAN, N. / LEE, K.W. : The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis
Brit. Dent. J. 144,171 (1978)

66. KRÜGER, E. : Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Band 2)
Buch- und Zeitschriften-Verlag "Die Quintessenz" 1979

67. KRUTCHKOFF, D.J. / CUTLER, L. / LASKOWSKI, S. Oral lichen planus. The evidence regarding potential malignant transformation
J. Oral Path. 7,1 (1978)

68. LEHNER, T. : Immunopathology of oral leukoplakia
Brit. J. Cancer 24,442 (1970)

69. LOHMANN, P. : Zur Ätiologie oraler Leukoplakien. Vergleichende Untersuchungen an Patienten mit primär benignen Leukoplakien und an Probanden einer Kontrollgruppe 1976-1977
Med. Dissertation Erlangen 1980

70. LOWE, N.J. / CUDWORTH, A.G. / CLOUGH, S.A. / BULLEN, M.F. : Carbohydrate metabolism in lichen planus
Brit. J. Derm. 95,9 (1976)

71. LOWENFELS, A.B. : Alcoholism and the risk of cancer
Annals New York Academy of Sciences 252,366

72. LOWRY, W.S. : Alcoholism in Cancer of the head and neck
Laryngoscope 85.1275 (1975)

73. MacDONALD, D.G. : Premalignant lesions of oral epithelium. In: Oral Mucosa in Health and Disease (ed. A.E. Dolby), Blackwell Publications 1975 (siehe Lit. 24)

74. MARCHETTA, F.C. / SAKO, K. / CAMP, F. : Multiple malignancies in patients with head and neck cancer
Amer. J. Surg. 110,537 (1965)

75. MARTINEZ, I. : Retrospective and prospective study of carcinoma of the esophagus, mouth, and pharynx in Puerto Rico
Bol. Assoc. Med. Puerto Rico 62,170 (1970)

76. McMURCHY, K.A. : White lesions of the oral mucosa
J. Canad. Dent. Assoc. 40,226 (1974)

77. MEHTA, F.S. / PINDBORG, J.J. / HAMNER, J.E. : Oral cancer and precancerous conditions in India
Copenhagen, Munksgaard 1971

78. MEHTA, F.S. / SHROFF, B.C. / GUPTA, P.C. / DAFTARY, D.K. : Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 34,426 (1972)

79. MELA, F. / MONGINI, F. : Contributo cafistico allo studio delle leuchoplachie orali (mit Zus.fassung in engl.)
Minerva Stomatol. 15,502 (1966)

80. MEYER, J. / DAFTARY, D.K. / PINDBORG, J.J. : Studies in oral leukoplakias. Histopathology of leukoplakias in Indians chewing "Pan" with tobacco
Acta Odont. Scand. 25,397 (1967)

81. MINCER, H.H. / COLEMAN, S.A. / HOPKINS, K.P. : Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 33,389 (1972)

82. MOLHO, A. : A clinico-statistical study of patients with lichen ruber planus, according to the use material of the dermatological clinic in Plovdiv
Derm. i Vener. (Sofia) 9,97 (1970)

83. MOORE, C. : Smoking and Cancer of the mouth, pharynx and larynx
J. Amer. Med. Assoc. 191,107 (1965)

84. NEUMANN-JENSEN, B. / HOLMSTRUP, P. / PINDBORG, J.J. : Smoking habits of 611 patients with oral lichen planus
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 43,410 (1977)

85. NIE, N.H. / HULL, C.H. / JENKINS, J.G. / STEINBRENNER, K. / BENT, D.H. : SPSS - Statistical package for the social sciences
New York 1975

86. PINDBORG, J.J. / RENSTRUP, G. / POULSEN, H.E. / SILVERMAN, S. : Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histological signs of malignancy
Acta Odontol. Scand. 21,407 (1963)

87. PINDBORG, J.J. : Oral cancer from an international point of view
J. Canac. Dent. Assoc. 31,219 (1965)

88. PINDBORG, J.J. / KIAER, J. / GUPTA, P.C. / CHAWLA, T.N. : Studies in oral leukoplakia
Bulletin of the World Health Org. 37,109 (1967)

89. PINDBORG, J.J. / BARMES, D. / ROED-PETERSEN, B. : Epidemiology and histology of oral leukoplakia and leukoedema among Papuans and New Guineans
Cancer 22,379 (1968)

90. PINDBORG, J.J. / JØLST, O. / RENSTRUP, G. / ROED-PETERSEN, B. : Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients
J. Amer. Dent. Assoc. 76,767 (1968)

91. PINDBORG, J.J. / ROED-PETERSEN, B. / RENSTRUP, G. : Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias
J. Oral Path. 1,22 (1972)

92. PINDBORG, J.J. / MEHTA, F.S. / DAFTARY, D.K. : Incidence of oral cancer among 30 000 villagers in India in a 7-year follow-up study of oral precancerous lesions
Community Dent. Oral Epidemiol. 3,86 (1975)

93. PINDBORG, J.J. : Atlas of Diseases of the oral mucosa
Munksgaard, Copenhagen 1980 (1973,1968) (ISBN 0-7216-7277-9)

94. PINDBORG, J.J. : Oral Cancer and Precancer
John Wright & Sons Ltd. , Bristol 1980 (ISBN 0-7236-0529-7)

95. POWELL, S.J. / ELLIS, J.P. / RYAN, T.J. / VICKERS, H.R. :
Glucose tolerance in lichen planus
Brit. J. Derm. 91,73 (1973)

96. ROED-PETERSEN, B. : Cancer development in oral leukoplakia.
Follow-up of 331 patients
J. Dent. Res. 50,711 (1971)

97. ROED-PETERSEN, B. / GUPTA, P.C. / SINGH, L. / PINDBORG, J.J. :
Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits
Bulletin of the World Health Org. 47,13 (1972)

98. ROED-PETERSEN, B. / BANOCZY, J. / PINDBORG, J.J. : Smoking habits and histological characteristics of oral leukoplakias in Denmark and Hungary
Brit. J. Cancer 28,575 (1973)

99. ROTHMAN, K. / KELLER, A. : The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx
J. Chron. Dis. 22,711 (1972)

100. ROTHMAN, K.J. : Epidemiology of head and neck cancer
Laryngoscope 88,435 (1978)

101. ROTTER, W. / LAPP, H. : Pathologische Anatomie des Mundhöhlenbereiches, S. 876, 905-909
(In: Die Zahn-, Mund- und Kiefer-Heilkunde - Ein Handbuch für die zahnärztliche Praxis von: K.Häupl, W.Meyer, K.Schuchardt Band I, Verlag Urban & Schwarzberg 1955)

102. SAENZ de la CALZADA, J. : Leucoplasia
An. Esp. Odontoestomatol. 32,81 (1973)

103. SCHETTLER, D. / KOBERG, W. : Zur malignen Entartung des Lichen ruber planus der Mundschleimhaut (Bericht über 5 eigene Fälle)
Dtsch. zahnärztliche Z. 25,992 (1970)

104. SCHIRNER, E.W. : Klinik und Ätiologie oraler Leukoplakien und Schleimhaut-Carcinome (Ergebnisse einer klinischen Langzeitstudie)
Med. Dissertation Erlangen 1980

105. SCHIRNER, E.W. / HORNSTEIN, O.P. / SIMON jr., M. : Ätiologie und Prognose des Lichen planus oralis - Vorläufige Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie
Dtsch. zahnärztliche Z. 36,130 (1981)

106. SCHOTTENFELD, D. : Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer
Cancer 43,1962 (1979)

107. SCHWARTZ, D. et al. : Alcool et Cancer; Résultats d'une enquête rétrospective
Rév. Fr. Etud. Clin. Biol. 7,590 (1962)

108. SCHWIMMER, E. : Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle: Leukoplakia buccalis
Vjschr. Dermatol. (Berlin) 9,511 (1877)

109. SCHWIMMER, E. : Szájür Önszenvi Nyáktelepei (Leukoplakia buccalis)
Budapest: Grill 1878

110. SEHGAL, V.N. / REGE, V.L. / VADIRAJ, S.N. / MASCARENHAS, P. : An evaluation of 55 lichen planus cases
Int. J. Derm. 12,358 (1973)

111. SHAFER, W.G. / WALDRON, C.A. : Clinical and histopathologic study of oral leukoplakia
Surg. Gynecol. Obstet. 112,411 (1961)

112 SHAPSHAY, S.M. / HONG, W.K. / FRIED, M.P. et al. : Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract
Otolaryngol. Head Neck Surg. 88,373 (1980)

113. SHKLAR, G. : The precancerous oral lesion
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 20,58 (1965)

114. SHKLAR, G. / MEYER, I. / CATALDO, E. / TAYLOR, R. : Correlated study of oral cytology and histopathology
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 25,61 (1968)

115. SILVERMAN, S. / WARE, W.H. : Comparisons of histologic, cytologic and clinical findings in intraoral leukoplakia and associated carcinoma
Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 13,412 (1960)

116. SILVERMAN, S. / ROZEN, R.D. : Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia
J. Amer. Dent. Assoc. 76,772 (1968)

117. SILVERMAN, S. / GRIFFITH, M. : Studies on oral lichen planus II. Follow-up on 200 patients; clinical characteristics and associated malignancy
Oral Surg. 37,705 (1974)

118. SILVERMAN, S. / BHARGAVA, K. et al. : Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57 518 industrial workers of Gujarat, India
Cancer 38,1790 (1976)

119. SKACH, M. / SVOBODA, O. / KUBAT, K. : Prisperich k problému leukoplakie
Act. Univ. Carolinae. Med. Suppl. 10,363 (1960)

120. SLAUGHTER, D.P. : Multicentric origin of intraoral carcinoma
Surgery 20,133 (1946)

121. SMITH, C.J. : Global epidemiology and aetiology of oral cancer
Int. Dent. J. 23,83 (1973)

122. SMOLYAR, M.Y. / GRANIN, A.V. : Precancerous lesions of the oral mucosa after contact with soot dust (Russisch mit Zusammenfassung in engl.)
Stomatol. (Moskva) 50,16 (1971)

123. SPIESSL, B. / METZ, H.-J. : Differentialdiagnose und Behandlung der Leukoplakie
Dtsch. ZMK 48,11 (1967)

124, STANKLER, L. : Deficiency of circulating IgA and IgM in adult patients with lichen planus
Brit. J. Derm. 93,25 (1975)

125. STEINER, W. et al. : Simultanes Vorkommen von Präkanzerosen und Carcinomen im Mund, Rachen und Kehlkopf
Arch. Oto-Rhino-Laryng. 223,214 (1976)

126. STINGL, G. / HOLUBAR, K. : Coexistence of lichen planus and bullosus pemphigoid.
Brit. J. Derm. 93,313 (1975)

127. SUGAR, L. / BANOCZY, J. : Follow-up studies in oral leukoplakia
Bulletin of the World Health Org. 41,289 (1970)

128. SWANBECK, G. / THYRESSON, N. : Electron microscopy of intranuclear particles in lichen ruber planus
Acta Derm. Vener. 44,105 (1964)

129. van SWIETEN
Comentarii, Wirceburgii 1789, VII, pag. 449 (1789)

130. TEMPEL, V. : Beitrag zur Frage der malignen Entartung von Leukoplakien der Mundhöhle
Dtsch. Stomat. 22,814 (1972)

131. TEXIER, L. / DELAUNY, M.M. : Le lichen plan
La Révue du Praticien Derm. 24,2093 (1974)

132. TRIEGER, N. / SHIP, I.I. / TAYLOR, G.W. / WEISBERGER, D. : Cirrhosis and other predisposing factors in carcinoma of the tongue
Cancer 11,357 (1958)

133. TRIEGER, N. / TAYLOR, G.W. / WEISBERGER, D. : The significance of liver dysfunction in oral cancer
Surgery 108,230 (1959)

134. TYLDESLEY, W.R. : Tobacco chewing in English coal miners. A preliminary report
Brit. J. Oral Surg. 9,21 (1971)

135. TYLDESLEY, W.R. : Tobacco chewing in English coal miners. (2). Malignant transformation in a tobacco-induced leukoplakia
Brit. J. Oral Surg. 14,93 (1976)

136. VELTMAN, G. : Dermatologie für Zahnmediziner mit besonderer Berücksichtigung der Mundkrankheiten
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976 (ISBN 3-13-534701-X)

137. VINCENT, R.G. / MARCHETTA, F. : The relationship of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx
Amer. J. Surg. 106,501 (1963)

138. VITALE, J.J. / GOTTLIEB, L.S. : Alcohol and alcohol-related deficiencies as carcinogens
Cancer Res. 35,3336 (1975)

139. WAGNER, G. : Epidemiologie der Malignome der Mundschleimhaut und des Rachens
Der Hautarzt 25,110 (1974)

140. WALDRON, C.A. : Oral epithelial tumors. (In: R.J.Gorlin und H.M.Goldman : Thoma's Oral Pathology. 6th Edition , Vol.2 , pp. 801-860, Verlag C.V. Mosby, St. Louis 1970)

141. WALDRON, C.A. / SHAFER, W.G. : Leukoplakia revisited. A clinico-pathologic study of 3256 oral leukoplakias
Cancer 36,1386 (1975)

142. WATSON, W.L. : Cancer of the esophagus; some etiologic considerations
Aner. J. Roentgenol. 41,420 (1939)

143. WILSCH, L. / HORNSTEIN, O.P. / BRÜNING, H. / SCHWIPPER, V. / LÖSEL, F. / SCHÖNBERGER, A. / GUNSELMANN, W. / PRESTELE, H. : Orale Leukoplakien. II. Ergebnisse einer einjährigen poliklinischen Pilotstudie
Dtsch. zahnärztliche Z. 33,132 (1978)

144. WILSON, W.J.E. : Lichen planus
J. Cutan. Med. 3,117 (1869)

145. WYNDER, E.L. / BROSS, I.J. / FELDMAN, R.M. : A study of etiological factors in cancer of the mouth
Cancer (Philad.) 10,1300 (1957)

146. WYNDER, E.L. et al. : Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts
Cancer 24,730 (1969)

147. WYNDER, E.L. : Etiologic aspects of squamous cancers of the head and neck
J. Amer. Med. Assoc. 215,452 (1971)

148. WYNDER, E.L. / CORVEY, L.S. / MABUCHI, K. / MUSHINSKI, M.H. : Environmental factors in cancer of the larynx - A second look
Cancer 38,1591 (1976)

149. WYNDER, E.L. / MUSHINSKI, M.H. / SPIVAK, J.C. : Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancer
Cancer 40,1872 (1977)

150. WYNDER, E.L. / STELLMAN, S.D. : Comparative epidemiology of tobacco-related cancers
Cancer Res. 37,4608 (1977)

151. YASHAR, J.J. / GURALNICK, E. / McAULEY, R.L. : Multiple malignant tumors of the oral cavity, respiratory system and upper digestive system
Amer. J. Surg. 113,70 (1966)

152. ZEGARELLI, E.V. : Premalignant lesions of the oral cavity
(In: J.Conley (Ed.): Cancer of the head and neck.
Washington, D.C.: Butterworth 1967)

153. ZEISEL, H. : Die Sprache der Zahlen (Orig.: Say it with figures)
Verlag Kiepenheuer & Witsch , 1970
(Orig.: Harper & Brothers 1947,1950,1957)

L) ANHANG

1) Erhebungsbogen der Leukoplakiestudie

I	Gliederung
II	Persönliche Daten
III	Familienanamnese
IV - VIII	Allgemeine Anamnese
IX	Arzneimittelanamnese
X - XI	Rauchen, Inhalationsnoxen
XII - XIII	Alkohol, Essen und Trinken
XIV - XV	Laborwerte
XVI - XIX	Dermatologische Befunde
XX	Therapie
XXI - XXIII	HNO-Bogen
XXIV	Zahnbogen

2) Zahlenwerte der Anamneseauswertung (siehe Seite 49/50)
XXV - XXVIII

Gliederung der Dokumentation für Leukoplakie-Studie (SFB Proj. C 1)

EE	10		ALLGEMEINES
	DE	01	Angaben zur Person
		02	Familienanamnese
	20		ANAMNESE
		01	Allgemeines
		02	Arzneimittel
		03	Inhalationsnoxen (Rauchen u. and.)
		04	Alkoholanamnese - Eß- u. Trinkgewohnheiten
	30		DIAGNOSTIK
		01	Laborwerte, Foto, Rö.
		02	HNO-Bogen
		03	Zahnbogen
		04	Befunde - Lichteinflüsse
		05	Kriterien der Leukoplakie (Lokalisation, Begrenzung, Form, Oberfläche, Niveau Größe, klin.V.Diagn., Toluidinblauf., Cytologie)
		06	Probeexcision - HAR-Kontrolle - Diagnose
		07	Enddiagnosen
	40		THERAPIE
		01	Therap.- u. andere Maßnahmen

S F C 1			1 0	1 1		1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj. Nr.	Pat. Nr.	L od.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ALLGEMEINES: Angaben zur Person

WIRD IN DOKUMENTATION AUSGEFÜLLT:

Familienname

Geburtsname bei Verheirateten

Vorname

ZK Nr. 27

KB Nr. Jg 33

Ambulanz Nr. (bei nur ambul.Pat.) Jg 39

Geschlecht (1=männl.,2=weibl.) W1---- 40

Mehrling (0=Einling,1=1.v.Mehrl.,2=2.v.Mehrl.,.....9=fehl.Ang.) 41

	Tag		Monat		Jahr	
Geburtsdatum		43		45		47
Alter (vollendetes Lebensjahr bei Untersuchung)			W2-----			49

VON HIER AB WIRD VOM ARZT AUSGEFÜLLT:

Beruf, jetziger ,Klartext 51

Beruf, früherer ,Klartext 53

s.Berufsschlüssel

Hobbies, welche, Klartext . . . . . .

Lichtexposition bei Hobby O=nein,1=ja,9=k.A. 54

Inhalationsnoxen bei Hobby O=nein,1=ja,9=k.A. 55

Körpergröße in cm 58

Körpergewicht in kg 61

Übergewicht (NW=Bezug auf Körpergröße, in kg angeben) 63

Untersucher : 65

s r c 1		10 11	12 13		1	Tag 16 17	Monat 18 19	Jahr 20 21
1 2 3 4	5 6 7 8	9			14	15		

Proj. Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ALLGEMEINES: Familienanamnese

Familienanamnese

a) Diabetes	O=nein, 1=ja, 9=unbek,	22
Klartext		
b) Hautkrankheiten (Psoriasis etc.)	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	23
Klartext		
Allerg. Disposition	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	24
Klartext		
c) Krebserkrankungen	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	25
Klartext		
d) Tuberkulose	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	26
Klartext		
e) Herzkrankheiten	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	27
Klartext		
f) Hypertonus	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	28
Klartext		
g) Periph. Durchblutungsstörungen	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	29
Klartext		

IV

S F C 1 (1–4)	(5–9)	(10)	2 0 (10–11)	2 1 (12–13)	(14)	1 (15)	Tag (16–17)	Monat (18–19)	Jahr (20–21)
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	FE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Allgemeines

			Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Grippale Infekte	0=jährl.keiner, 1= bis 3 jährl., 2 = > 3 jährl.	22			
Bluterkrankungen (z.B.Anaemie)	0=nein 1=ja 9=unbek	23	. . . . .	. . .	24–26
Schilddrüsenerkrankungen	0=nein 1=ja 9=unbek	27	. . . . .	. . .	28–30
Gastro-Intestinal Trakt					
a) Erkrankungen v. Magen u. Speiseröhre		31	falls nein, s.Darmerkrankg.		
Nervös. Reizmagen		33	. . . . .	. . .	34–35
Ulcus Ventr. et Duodeni		36	. . . . .	. . .	37–39
Magen Op.	0=nein 1=ja 9=unbek.	40	. . . . .	. . .	41–43
b) Darmerkrankungen		44	falls nein, s.Obstip.bez.Diar.		
Hämorrhoiden		45	. . . . .	. . .	46–48
Analleiden		49	. . . . .	. . .	50–52
Tumor etc. (z.B.M.Crohn)		53	. . . . .	. . .	54–56
Darm Op.		57	. . . . .	. . .	58–60
c) Obstipationsneigung		61	. . . . .	. . .	
d) Häufige Diarrhoen		62	. . . . .	. . .	
Leber-u.Gallenerkrankungen	2	22	falls nein, s.Bauchspeicheldr.		
a) Hepatitis	0=nein 1=ja 9= unbek.	23	. . . . .	. . .	24–26
b) Leberschaden		27	. . . . .	. . .	28–30
c) Gallebeschwerden		31	. . . . .	. . .	32–34
d) Gallensteine		35	. . . . .	. . .	36–38
e) Galle Op.		39	. . . . .	. . .	40–42

S	F	C	1						2	0	2	1		(2)	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K			EE			DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 1

			Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Erkrankungen d. Bauchspeicheldrüse		33	falls nein, s.Stoffwechsel.		
a) Pankreatitis	0=nein 1=ja 9=unbek.	34	. . . . .	. . .	37
b) Verdauungsinsuffizienz		38	. . . . .	. . .	41
c) Adenom bez. Ca		42	. . . . .	. . .	45
Diabetes mellitus		46	. . . . .	. . .	49
Stoffwechsel-erkrankungen		50	falls nein, s.Herz-Kreisl.		
a) Gicht	0=nein 1=ja 9=unbek.	51	. . . . .	. . .	64
b) Hypercholesterin-aemie		59	. . . . .	. . .	68
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	(3)	22	falls nein, s.Periph.Durch.		
a) Hypertonie		23	. . . . .	. . .	26
b) Hypotonie		27	. . . . .	. . .	30
c) Vitien	0=nein 1=ja 9=unbek.	31	. . . . .	. . .	34
d) Angina pecturis		35	. . . . .	. . .	38
e) Infarkt		39	. . . . .	. . .	42
f) Herzinsuffizienz (Herzasthma etc.)		43	. . . . .	. . .	46
g) Nervös.Herzbeschw.		47	. . . . .	. . .	50
Periphere Durch-blutungsstörungen		51	falls nein, s.Harnwegserkr.		
a) Akrocyanose u. M.Raynaud	0=nein 1=ja 9=unbek.	52	. . . . .	. . .	55
b) Ulcera u.diab. Angiopathien		56	. . . . .	. . .	59

S	E	C	1														Tag		Monat		Jahr	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 2

		Element	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Harnwegserkrankungen		50 falls nein, s. Prostataerkr.		
a) Chron. Harnwegsinfekt (Cystitis, Urethritis)	0=nein 1=ja 9=unbek.	51		54
b) Pyelonephritis		55		58
c) Glomerulonephritis, Nephr. Syndrom etc.		59		62
d) Steine		63		66
Erkrankungen d. Prostata	4	22 falls nein, s. Gyn. Erkr.		
a) Prostatitis	0=nein 1=ja 9=unbek.	23		26
b) Adenom		27		30
c) Ca		31		34
Gynäkolog. Erkrankungen Uterus-Tuben-Ovarien		35 falls nein, s. Abs. Schwangerschaft-Menopause		
a) Zyklusstörungen	0=nein 1=ja 9=unbek.	36		39
b) Entzündungen		40		43
c) Gutartige Tumoren		44		47
d) Ca		48		51
Besteht Schwangerschaft		0=nein, 1=ja, 9=unbek.		52
Welcher Monat		falls nein = 0		53
Menopause, mit		0=nein, 1=ja, 9=unbek.		54
. . . . Jahren		in Monaten, falls nein=000		57

S	F	C	1						2	0	2	1		4	Tag		Monat		Jahr	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. | Pat.Nr. | L o.K | EE | DE | Folge | LK | Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 3

			Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Erkrankungen d. Mamma	O=nein 1=ja 9=unbek.	58	falls nein, s. Allergien		
a) Entzündungen		59	. . . . .	. . .	62
b) gutartige Tumoren		63	. . . . .	. . .	66
c) Ca		67	. . . . .	. . .	70
Allergien	5	22	falls nein, s. Hauterkrankg.		
a) Medikamentös (z.B. Penicillin)		23	. . . . .	. . .	26
b) Kontaktallergie (z.B. Chromat)		27	. . . . .	. . .	30
c) Inhalativ (z.B. Asthma, Pollinosis)	O=nein 1=ja 9=unbek.	31	. . . . .	. . .	34
Hautkrankheiten, frühere		35	falls nein, s. Lichtexpos.		
1. Diagnose			d. Diagnose-schl. 41		44
2. Diagnose			50		53
3. Diagnose			59		62
4. Diagnose			68		71
5. Diagnose			77		80
Lichtexposition i. Freien, auch berufl.	6	22			25
Lichtexpos. i. geschl. Räumen, beruf. (UV)	o=nein 1=0-2 2=2-4 3=>4 Std. tgl. 9=k.A.	26			29
Lichtexpos. d. läng. Aufenthalt (mehr. Mon. bis Jahre in südl. Ländern)		30	Gesamtexposition in Monaten		33

S F C 1			2 0	2 1	6	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Allgemeines, Forts. 4

			Klartext	Datum	Mit Alter i. Mon. 999=k.A.
Geschlechtskrankheiten	0=nein 1=ja 9=k.A.	34	falls nein, s.neurol.bez.psych.Erk.		
a) Lues		35	. . . . .		38
Rezidive		39	. . . . .		42
b) Go		43	. . . . .		46
Rezidive		47	. . . . .		50
c) Andere GK		51	. . . . .		54
Rezidive		55	. . . . .		58
Neurologische Erkrankungen	7 0=nein 1=ja 9=k.A.	22	. . . . .		25
Psychiatr. Erkrankungen		26	. . . . .		29
Krebsanamnese					
Ca, Metastasen	0=nein 1=ja 9=k.A.	30	. . . . .		33
Ca-Therapie		34	. . . . .		37
a) Op.		38	. . . . .		41
b) Strahlen		42	. . . . .		45
c) Chemotherapie		46	. . . . .		47
Lungenerkrankungen		30			
a) Bronchitiden	0=nein 1=ja 9=k.A.	31	. . . . .		54
b) Tbc		33	. . . . .		58
c) Sonstige, welche		50	. . . . .		61

S F C 1		2 Ø	2 2		1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Arzneimittel

Regelmäßige Einnahme
v. Medikamenten

1) Antidiabetika — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 22
welche, Klartext . . . . . .

2) Antikoagulantien — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 23
welche, Klartext . . . . . .

3) Cortisonpräparate — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 24
welche, Klartext . . . . . .

4) Herz-u.Kreislaufmittel — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 25
welche, Klartext . . . . . .

5) Beruhigungs-u. Schlafmittel — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 26
welche, Klartext . . . . . .

6) Schmerzmittel — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 27
welche, Klartext . . . . . .

7) Laxantien — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 28
welche, Klartext . . . . . .

8) Orale Kontrazeptiva — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 29
welche, Klartext . . . . . .

9) Antibiotika — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 30
welche, Klartext . . . . . .

10) And. Medikamente — O=nein, 1=ja, 9=k.A. — 31
welche, Klartext . . . . . .
. . . . . .

S F C 1			2 O	2 3		1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, Rauchen

Raucher oder früher Raucher	0 = nein, 1 = ja, 9 = k.A.	22
falls ja, Fragen 23 - 57 beantw.		
Mit wieviel Jahren wurde mit dem regelmäßigen Rauchen begonnen	in Monaten	25

seit	Dauer in Monaten	Zigaretten mit Filter pro Tag	Zigaretten ohne Filter pro Tag	Zigarren u. Zigarillos pro Tag	Anzahl Pfeifen pro Tag	Inhal. 0=nein 1=ja 9=k.A.
jetzt	28	30	32	34	36	37
davor MAXIMUM	40	42	44	46	48	49

Wurde Rauchen eingeschränkt	0 = nein, 1 = ja, 9 = k.A.	50
seit wann	in Monaten	53
Warum, Klartext		
Wurde Rauchen völlig eingestellt	0 = nein, 1 = ja, 9 = k.A.	54
seit wann	in Monaten, bei plötzl. Einst. d. Rauchens = 999	57
Warum, Klartext		

S	E	C	1						2	0	2	3		1	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Inhalationsnoxen, berufliche und andere außer Rauchen

Berufl.u.and. Inhalationsnoxen außer Rauchen a) Chem. Dämpfe	0=nein 1=ja 9=k.A.	58	welche,Klartext . . . . .
wie lange	in Monaten		61
b) Reizgase	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	62	welche,Klartext . . . . .
wie lange	in Monaten		65
c) Rauch u.Staub	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	66	welche,Klartext . . . . .
wie lange	in Monaten		69
e) Wohnort in Industriegebieten (z.B.Ruhrgebiet, Nähe v.Chem. Fabrik etc.)	0=nein, 1=ja, 9=k.A.	70	Klartext . . . . .
wie lange	in Monaten		73

S	F	C	1						2	0	2	4		1	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.				Pat.Nr.				L o.K	EE		DE		Folge	LK	Untersuchungsdatum		

ANAMNESE: Alkoholanamnese - Eß-u.Trinkgewohnheiten

80g Alkohol entsprechen:

2 l Bier (ca 4 Vol% = 4 Flaschen)
13 Gläser Schnaps (2 cl, 35 Vol%)
1 l Wein (ca 10 Vol% = 1 l = 8/9)

Alkoholmenge jetzt		
Kein Alkohol	= 0	22
bis 40g Alkohol	= 1	
bis 80g Alkohol	= 2	
mehr als 80g Alkohol	= 3	
Trinkgewohnheiten jetzt		
a) obige Menge tägl.	= 1	23
b) obige Menge unregelmäßig	= 2	
c) obige Menge an Wochenenden	= 3	
d) obige Menge vierteljährl.	= 4	
Werden scharfe Getränke pur bevorzugt	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	24
Jetziger Alkoholkonsum (obige Menge u. Trinkgewohnheit)	seit Monaten	27
Wurde Alkoholkonsum eingeschränkt	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	28
seit wann	seit Monaten	31
Warum, Klartext		
Alkoholmenge früher		
Kein Alkohol	= 0	32
bis 40g Alkohol	= 1	
bis 80g Alkohol	= 2	
mehr als 80g Alkohol	= 3	
Trinkgewohnheiten früher		
a) obige Menge tägl.	= 1	33
b) obige Menge unregelmäßig	= 2	
c) obige Menge an Wochenenden	= 3	
d) obige Menge vierteljährl.	= 4	
Wurden scharfe Getränke pur bevorzugt	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	34
Früherer Alkoholkonsum (s.oben)	in Monaten	37

S F C 1			2 0	2 4		1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

ANAMNESE: Alkoholanamnese - Eß- u. Trinkgewohnheiten

Eßgewohnheiten

Wird sehr heiß gegessen (z.B. dampfende Suppen etc.)	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	38
Wird sehr scharf gegessen (Gewürze u. Salz)		39
Wird sehr langsam gegessen (gut gekaut)		40
Wird sehr hastig gegessen		41

Trinkgewohnheiten

Wird sehr heiß getrunken	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	42
Wird sehr kalt getrunken (viele eisgekühlte Getränke)		43
Werden sehr viele colahaltige Getränke konsumiert		44
Wird viel Kaffee getrunken		45
Wieviele Tassen tägl.	Klartext	
Werden häufig andere coffein- u. reizstoffhaltige Getränke (außer Alkohol u. colahaltigen Getränken) konsumiert	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	46
welche u. wieviel, Klartext		

Allgemein

Langjähriges Kantinenessen	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	47
Vitaminzufuhr (ausreichend)		48

Viel Obst	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	
Gemüse, frisch u. tiefgefr.	O=nein, 1=1-3xwöchentl. 2= >3xwöchentl.	
Salat (ungekocht)		

XIV

S F C 1		3 0	3 1		1			
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

DIAGNOSTIK: Laborwerte - Foto - Röntgen

				1.Std.	2.Std.		Beurteilung	
BKS	0=n.durchgef. 1=durchg.	22	Quant. Werte	24	26			27
BB:								
Erys		28		/	31	Mill./mm³		32
Leukos		33			38			39
HB		40		/	44	g%		45
Serum-Fe		46			49	γ%		50
EBK		51			54			55
Triglyceride	0=n.durchgef. 1=durchg.	56	Quant. Werte		59	mg%	1=stark erniedr. 2=erniedr. 3=unt.NB 4=NB 5=ob.NB 6=erhöht 7=stark erhöht 9=k.A.	60
Ges.cholesterin		61			64			65
Harnsäure		66		/	69			70
Kreatinin		71		/	74			75
SGPT	2 0=n.durchgef. 1=durchg.	22	Quant. Werte	/	26	mU (opt.)		27
γ-GT		28		/	32			33
alk.Phosphatase		34			37			38
Elphor:	0=n.durchgef. 1=durchg.	39	Quant. Werte					
Gesamteiweiß		40		/	42	g%		43
Albumin		44		/	47	γ%		48
α_1-Globuline		49		/	52			53
α_2-Globuline		54		/	57			58
β-Globuline		59		/	62			63
γ-Globuline		64		/	67			68

Diabetesdiagnostik	O=nicht durchgef., 1=durchgef.	69
Diabetes	O=nein, 1=latent, 2=manifest	70
Diabetestherapie	O=nein, 1=diätet., 2=medikamentös	71

S	F	C	1						3	0		3	1		3	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	14	15	16 17	18 19	20 21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: Laborwerte - Foto - Röntgen

Urin-Status	O=nicht durchgef., 1=durchgef.		22
Eiweiß	Quant.Werte in mg	o=nicht pathol. 1=patholog. 9=k. A.	23
Zucker			24
Urobilinogen			25
Aceton			26
Sediment	über 5 Leuk./Ø = pathol.		27
Klartext			
VDRL	O=nicht durchgef. 1=Ø=negativ 2=(±), ± =zweifelhaft 3=+ +	4= + + + 5= + + + +	28
Mykologie	O=nicht durchgef., 1=durchgef.		29
Mykol.Mundhöhlenabstrich aus Leukoplakie (kult.)			
a) Candida albicans	O=nein, 1=ja, 9=nicht beurteilb.		30
b) Candida spec.			31
c) Torul. spec.			32
d) and. Pilzinfekt.			33
Foto schwarz-weiß	O=nicht ausgeführt, 1=ausgeführt		34
Foto bunt			35
Röntgen d. NNH	O=nicht ausgeführt, 1=ausgeführt		36

XVI

| S | F | C | 1 | | |

S	F	C	1							3	0	3	5		1	Tag		Monat		Jahr	
1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	11	12	13	14		16	17	18		20	21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: Kriterien der Leukoplakie

FOTO

A) Anzahl der Leukoplakien ☐☐ (22 23) B) Beurteilg. d. einzelnen Leukoplak. s. unten C) Schwarz-weiß-Foto

Lokalisationsschlüssel:

21=harter Gaumen 31=Gingiva oben 41=Wange vorne 51=Oberlippe:Schleimhaut 61=Zunge:Rand
22=weicher Gaumen 32=Gingiva unten 42=Wange hinten 52=Oberlippe:Lippenrot 62=Zunge:Grund
23=Mundboden 33=Alveolarkamm 06. 53=Unterlippe:Schleimhaut 63=Zunge:Unterseite
24=retromolar 34= " unt. 54=Unterlippe:Lippenrot 64=Zunge:Mitte 99=k.A.

Nr.	Lokalisation	Seite	Begrenzung	Form	Oberfläche	Niveau	Größe Ø	klin.V.Diag.	Toluidin	Cytologie
	s.Lokalisa-tionsschl.	1=li 2=re	1=scharf 2=ver-wasch. 3=1+2	1=rd.-ov. 2=streif. biz.-arb. 3=1+2 4=fläch.	1=glatt 2=gefurcht 3=verruc. papill. 4=eros.ulc. 5=polypös	1=flach ern. 2=einges. (eros. ulc.) 3=1+2 4=tum.(nod. exophy.)	1=b.10mm 2=10-20mm 3=>20mm flä-chenh. 4=streifg. n.klass.	O1=erbl.L. O2=endog.irr.L. O3=exog.irr.L. O4=Präkanz.L. Entartg.=Schl. +10 (also:11,12,13)	O=n.durchg. 1=negativ 2=fraglich 3=positiv	O=n.durchg. Pap.1-5

S	F	C	1						3	0		3	6		1	Tag	Monat	Jahr
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	14	15	16 17	18 19	20 21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K EE DE Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: Probeexcision - HAR-Kontrolle - Diagnose

Hier wird nicht ausgefüllt bei ♂ u. Menopause

Letzte Periode, Klartext . . . . . .

Entnahme, Datum Tag Monat Jahr

Entnahme, Zeit Std. Min.

PE O=nicht durchgef., 1=durchgef., 8=verweigert, 9=k.A. 22

Lokalisationsschlüssel:

21=harter Gaumen	31=Gingiva oben	41=Wange vorne	51=Oberlippe:Schleimhaut	61=Zunge:Rand	Seite:
22=weicher Gaumen	32=Gingiva unten	42=Wange hinten	52=Oberlippe:Lippenrot	62=Zunge:Grund	1=li, 2=re,
23=Mundboden	33=Alveolarkamm ob.	43=retrokomm.	53=Unterlippe:Schleimhaut	63=Zunge:Unterseite	
24=retromolar	34=Alveolarkamm unt.		54=Unterlippe:Lippenrot	64=Zunge:Mitte	9=k.A.
				65=Zungenspitze	

Oberflächenschlüssel: 1=glatt, 2=gefurcht, 3=verrucös,papillomatos, 4=erosiv, ulceros, 5=polypös, 9=k.A.

L.Nr.	Lokalisation s.Lokal.Schl. Seite	Oberfl.i.Excis. s.Ofl.Schl.	HAR KON s.Lok.Schl.	HAR KON s.Lok.Schl.	HAR KON s.Lok.Schl.	Histo-Nr. D=Nr.Derm.Kli. K=Nr.Kiel.Kli. P=Nr.Patholog.	Diagnose s.Histo-Schlüss. bei Entartg.: Schl.+100 z.B.144
	24 27	28	31	31	37	41	45
	17 20	21	31	31	37	41	45
	23 26	27	30	33	36	41	44
	46 49	50	53	56	59	64	67
	23 26	27	30	33	36	41	44
	46 49	50	53	56	59	64	67
	23 26	27	30	33	36	41	44
	46 49	50	53	56	59	64	67
	23 26	27	30	33	36	41	44
	46 49	50	53	56	59	64	67

S F C 1			3 0	3 7		1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DF	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

DIAGNOSTIK: Enddiagnosen

A) Diagnosen d. Mundschleimhaut

a) 29

b) 37

c) 45

d) 53

e) 61

f) 69

B) Dermatologische Diagnosen

(2)

a) 29

b) 37

c) 45

d) 53

e) 61

f) 69

s. Diagnosesch[illegible] 1

C) Internistische Diagnosen

(3)

a) 29

b) 37

c) 45

d) 53

e) 61

D) Weitere Diagnosen

(4)

a) 29

b) 37

c) 45

d) 53

e) 61

XX

Proj.Nr. | Pat.-Nr. | L o.K | LE | DE | Folge | LK | Tag | Monat | Jahr | Untersuchungsdatum

THERAPIE: Therapeut. u. and. Maßnahmen

Therapie d. Leukoplakie :

a) Kurzfristige Beobachtung

b) Entfernung d. Leukoplakie (Abschälung, Excision)

c) Op. bei Ca (Lymphknoten

d) Chemotherapie

e) Strahlentherapie (Ro.-Tan)

f) Vitamin A-Säure

g) Corticosteroide lokal

h) Sonstige Therapie

welche, Klartext . . . . . .

Weitere Maßnahmen:

A) Nachbeobachtung

a) Nachbeobachtung nach 6 Wochen

b) Nachbeobachtung 12 wöchentlich

c) Nächster Wiedereinbestellungstermin

B) Excision bei Veränderung

0=nein, 1=ja, 9=k.A.

Klartext . . . . . .

. . . . . .

. . . . . .

Nachuntersuchung nach 6 Monaten

Nachuntersuchung nach 12 Monaten

42

S F C 1		3 0	3 2	1	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

DIAGNOSTIK: HNO-Daten

ADRESSETTE:

	Klartext		
ANAMNESE		O=unauffäll. 1=auffäll.	22
Rezidiv.Mandelentz.	. . . . .	W64	23
Rezidiv.Kieferhöhlenentzündungen	. . . . .	W3	24
Bisherige Operationen	. . . . .	O=nein, 1=ja, 9=unbek.	25
Nase/Septum	. . . . .		26
Nasennebenhöhlen	. . . . .		27
Tonsillektomie	. . . . .	W65	28
BESCHWERDEN		O=nein,1=ja	29
Behinderte Nasenatmung	. . . . .		30
\bsonderung von Sekret (Nase, NRR)	. . . . .		31
Mundtrockenheit	. . . . .	O=keine, 1=ständig, 2=zeitweise 9=k.A.	32
Zungenbrennen	. . . . .		33
Heiserkeit	. . . . .	W6	34
Andere,Klartext	. . . . .	W7	35

Rö, N N H	O = nicht durchgeführt, 1 = durchgeführt	li	re
Kieferhöhle - Verschattung	. . . . .		39
Kieferhöhle - Trübung	. . . . .	O=unauffäll. 1=path. 9=n.beurteilb.	41
Hinweis auf Mitbeteiligung Siebbein/Stirnhöhle	. . . . .		43

(1221)

S F C 1 (1–4)	(5–8)	(9)	3 0 (10–11)	3 2 (12–13)	(14)	1 (15)	Tag (16–17)	Monat (18–19)	Jahr (20–21)
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

DIAGNOSTIK: HNO-Daten, Forts. 1

	Klartext		
Endgültige Diagnose NNH (Klin.röntg.Verlaufskontr. Endoskopie-/Op.Befund)	. . . . .	0=o.B.bei Kontrolle 1=chron. Entzündg. 2=Empyem 3=Cyste	44
BEFUNDE	Klartext:Befundbeschreibg.,Nebenbef.	0=o.B., 1=pathol. 9=n.beurteilb.	
N a s e	. . . . .		45
a) Rötung	. . . . .	0=o.B. 1=pathol. 9=n.beurteilb.	46
b) Schwellung	. . . . .		47
c) path. Sekret	. . . . .		48
d) Septumveränderungen	. . . . .		49
e) Polyposis nasi	. . . . .		50
N a s e n - R a c h e n	. . . . .	0=o.B. 1=pathol. 9=n.beurteilb.	51
a) Entzündungszeichen	. . . . .		52
b) path. Sekret	. . . . .	0=nein 1=ja 9=n.beurteilb.	53
c) Adenoide	. . . . .		54
d) H E	. . . . .		55
e) T U M O R - Verdacht falls bestätigt: Histo-Diagnose	. . . . .	0=nein, 1=ja 9=k.A.	56
R H W	(2)	0=o.B. 1=pathol. 9=n.be.	22
Entzündungszeichen	. . . . .	1=gering 2=stark (chron.)	23
T O N S I L L E N	. . . . .	0=o.B. 1=pathol. 9=unkl.	24
Chronische Tonsillitis	. . . . .	0=nein, 1=ja 9=n.beurteilb.	25
Tonsillenhyperplasie	. . . . .		26
Zust.nach TE - Resttonsille	. . . . .		27

S F C 1			3 0	3 2		2	Tag	Monat	Jahr
1 2 3 4	5 6 7 8	9	10 11	12 13	14	15	16 17	18 19	20 21
Proj.Nr.	Pat.Nr.	L o.K	EE	DE	Folge	LK	Untersuchungsdatum		

DIAGNOSTIK: HNO-Daten, Forts. 2

	Klartext: Befundbeschr., Nebenbef.	O=unauffäll. 1=path. 9=n. beurteilb.	
KEHLKOPF	. . . . .		28
1) benigne Veränderungen	. . . . .	736--	29
a) Entzündung (akut/subakut)	. . . . .		30
b) Cyste, Polyp, Knötchen, Oedem	. . . . .		31
c) Funktionsstörung, andere	. . . . .	O=nein, 1=ja 9=unklar	32
2) chronische Entzündung	. . . . .		33
3) V.a.Präkanzerose (Leukoplakie, Papillom etc.)	. . . . .	W75--	34
4) V.a.malignen Tumor	. . . . .	W76--	35
Endgültige Diagnose (histolog.)	1=benigne Veränd., 2=Präkanzerose, 3=Karzinoma in situ, 4=Karzinom	W77--	36

KK - THERAPIE	. . . . .		37
a) endoskopisch	. . . . .	O=n.durchgef. 1=durchgef. 9=k.A.	38
b) operativ	. . . . .		39
c) radiologisch	. . . . .		40
d) andere, welche	. . . . .		41

BEMERKUNGEN			
Weiteres diagnostisches therapeutisches Vorgehen durch HNO (z.B.endoskopisch) geplant	. . . . .		42
Therapievorschlag	. . . . .	O=nein, 1=ja, 9=k.A.	43
WV-vereinbart/Termin	Tag Monat Jahr		44
Telef.Rücksprache erbeten unter Rufnummer			45
Erforderliche Zusatzuntersuchungen z.B. vor Narkoseendoskopie	. . . . .		46

Dermatolog.Verdachtsdiagnose	. . . . .	s.Diagnoseschl.	52

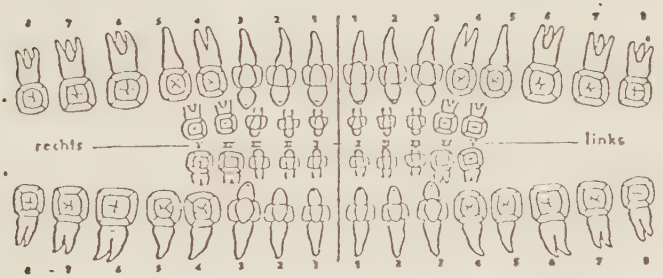
1 2 3 4 5 6 7 8 9 14 15 16 17 18 19 20 21

Proj.Nr. Pat.Nr. L o.K Folge LK Untersuchungsdatum

DIAGNOSTIK: Zahnklin. Daten

ADRESSETIE:

Zahnklinische Daten



1 Befund, Habits s. Zahnschlüssel 22

Klartext . . . . . .

2. Befund s. Zahnschlüssel 25

Klartext . . . . . .

3. Befund s. Zahnschlüssel 27

Klartext . . . . . .

Enddiagnose s. Zahnschlüssel 29

Klartext . . . . . .

Erläuterungen zum Mc. Nemar - Test der Anamnesefragen:

z1 = Zahl 1 (Leukoplakiepatient antwortete mit 0, sein dazugehöriger Kontrollpatient mit 1)
z2 = Zahl 2 (Leukoplakiepatient antwortete mit 1, sein dazugehöriger Kontrollpatient mit 0)
mv = Anzahl der missing values (fehlende Werte)

* recode 0 = 0 1 und 2 = 1
** recode 0 = 0 1, 2 und 3 = 1

Die Bearbeitung folgender Variablen entfällt aufgrund zu vieler fehlender Werte (missing values)

Galle Op.
Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse
Pankreatitis
Verdauungsinsuffizienz
Adenom bez. Ca
Diabetes mellitus
Stoffwechselerkrankungen
Gicht
Hypercholesterinaemie
Andere Geschlechtskrankheiten sowie deren Rezidive
Inhalation (jetzt und früher)
Wurde das Rauchen eingeschränkt
Wurde das Rauchen völlig eingestellt
Wurden scharfe Getränke pur bevorzugt (früher)

Die Auswertung der Unterpunkte zu folgenden 2 Oberpunkten entfiel, da schon in den Oberpunkten die Zahl der Antworten sehr gering war:

Geschlechtskrankheiten
Krebsanamnese

	NOSOG.			NOXIG.			PRÄC.			CARC.		
	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv
F.A. Diabetes	28	35	5	17	19	9	10	8	1	10	4	3
F.A. Hautkrankheiten	15	19	2	11	11	4	8	3	1	6	0	3
F.A. Allerg. Disposition	9	23	12	6	8	8	2	4	2	4	5	2
F.A. Krebserkrankungen	49	40	5	25	19	6	15	12	3	15	4	2
F.A. Tuberkulose	14	14	5	7	11	4	2	14	0	2	3	2
F.A. Herzkrankheiten	53	28	12	32	16	7	11	9	3	17	2	3
F.A. Hypertonus	22	27	29	10	17	26	5	6	17	7	3	15
F.A. Periph. Durchblutungsstrg.	24	11	14	12	8	16	4	6	7	6	4	7
Grippale Infekte *	26	56	21	16	32	12	11	14	3	5	11	4
Bluterkrankungen	9	8	2	6	2	4	2	4	2	3	2	1
Schilddrüsenerkrankungen	25	10	7	12	19	4	7	4	2	5	0	1
Erkr. v. Magen u. Speiseröhre	47	33	1	30	29	2	19	14	0	17	4	1
Nervöser Reizmagen	40	27	2	28	17	4	15	14	0	17	4	1
Ulcus Ventr. et Duodeni	16	16	5	8	20	6	7	3	2	5	6	2
Magen Op.	4	3	17	1	6	10	3	0	3	1	2	4
Darmerkrankungen	43	43	4	31	29	5	20	13	3	19	4	3
Hämorrhoiden	30	36	10	22	24	9	19	8	6	16	2	5
Analleiden	6	9	33	3	4	19	2	2	9	2	0	6
Tumor etc. (z.B. M. Crohn)	3	3	49	3	0	26	2	0	10	2	0	9
Darm Op.	29	22	38	23	14	19	12	8	9	10	3	6
Obstipationsneigung	30	41	11	18	21	10	14	15	7	9	6	8
Häufige Diarrhoen	6	4	17	4	9	14	3	6	8	0	2	9
Leber- und Gallenerkrankungen	38	37	2	19	15	2	12	15	2	6	12	1
Hepatitis	21	23	4	15	3	3	8	6	4	5	3	1
Leberschaden	12	17	11	4	9	8	1	12	2	1	7	5
Gallebeschwerden	20	15	16	11	6	7	4	3	4	2	2	7
Gallensteine	16	15	17	7	6	13	3	4	8	1	0	13
.....												
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	43	32	0	31	15	1	10	13	0	18	10	0
Hypertonie	23	28	6	18	11	5	7	11	0	7	6	1
Hypotonie	29	9	30	20	12	14	12	5	9	10	1	8
Vitien	4	6	44	3	5	17	2	1	14	3	0	11
Angina pectoris	8	18	44	8	4	21	3	6	16	3	2	9
Infarkt	4	6	43	3	5	20	3	1	17	3	2	8
Herzinsuffizienz	17	13	45	14	3	22	5	11	11	3	7	6
Nervöse Herzbeschwerden	24	20	35	15	7	18	9	7	9	9	4	7
Periphere Durchblutungsstrg.	51	16	0	14	13	2	11	12	0	9	5	0

	NOSOG.			NOXIG.			PRÄC.			CARC.		
	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv
Akrocyanose u. M. Raynaud	48	15	1	13	11	2	11	10	0	10	5	0
Ulcera u. diab. Angiopathien	8	3	5	1	1	2	0	2	4	0	3	1
Harnwegserkrankungen	38	28	3	25	14	2	17	12	1	15	6	2
Chron. Harnwegsinfekt	19	16	4	6	14	4	5	9	1	1	1	3
Pyelonephritis	12	12	15	8	5	9	4	3	4	3	1	3
Glomerulonephritis etc.	5	4	24	4	1	3	3	1	5	2	0	4
Steine	22	13	17	16	5	9	10	4	3	10	0	4
Erkrankungen der Prostata	6	10	15	7	3	13	4	8	4	4	0	2
Prostatitis	1	3	17	2	2	15	2	4	5	2	0	2
Adenom	4	7	17	4	1	14	2	7	4	2	0	2
Ca	0	0	22	0	0	17	0	1	7	0	0	2
Gynäkolog. Erkrankungen	25	25	8	8	8	9	5	4	5	1	3	6
Zyklusstörungen	5	17	11	3	3	11	1	2	6	1	2	7
Entzündungen	7	11	15	4	5	14	2	2	7	1	0	8
Gutartige Tumoren	24	10	21	7	3	12	6	0	6	1	2	6
Ca	1	2	25	1	1	14	1	1	7	0	0	6
Besteht Schwangerschaft	1	0	17	1	0	9	0	0	4	0	0	2
Menopause	7	7	6	0	3	12	1	4	2	0	3	2
Erkrankungen der Mamma	13	10	2	3	7	4	6	2	2	1	1	1
Entzündungen	7	4	2	1	4	4	3	2	2	1	1	1
Gutartige Tumoren	5	3	5	2	4	4	3	0	2	0	0	2
Ca	1	3	6	0	0	6	0	0	2	0	0	2
Allergien	30	30	8	19	16	4	9	9	4	10	4	3
Medikamentös	11	16	7	8	4	5	3	4	5	3	1	3
Kontaktallergie	17	6	18	11	10	5	5	2	7	5	2	4
Inhalativ	7	9	22	5	6	10	2	4	6	3	1	5
Hautkrankheiten, frühere	22	36	4	11	24	6	5	16	0	5	7	3
Geschlechtskrankheiten	1	2	1	0	7	2	0	3	0	0	1	1
.....												
Neurologische Erkrankungen	14	20	2	7	11	2	2	12	0	3	4	1
Psychiatr. Erkrankungen	4	9	17	2	7	9	2	5	2	1	3	4
Krebsanamnese, Ca, Metastasen	0	6	2	0	0	2	0	6	2	0	3	1
.....												
Lungenerkrankungen	41	20	1	22	18	4	15	14	2	13	11	2
Bronchitiden	27	12	4	19	11	5	15	10	2	12	5	2
Tbc	6	2	11	2	4	12	0	4	6	2	6	6
Sonstige	20	15	14	8	10	12	9	10	5	7	8	4

	NOSOG.			NOXIG.			PRÄC.			CARC.		
	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv	z1	z2	mv
Antidiabetika	9	10	1	3	3	2	4	2	0	1	1	1
Antikoagulantien	1	5	1	1	2	2	0	0	0	1	0	1
Cortisonpräparate	3	12	3	2	0	2	1	3	0	1	1	1
Herz- u. Kreislaufmittel	33	29	0	25	13	2	11	14	0	13	7	1
Beruhigungs- u. Schlafmittel	20	34	1	8	11	1	8	15	0	5	6	1
Schmerzmittel	17	33	1	17	21	1	10	14	0	5	10	1
Laxantien	19	32	1	12	13	2	16	13	0	7	1	1
Orale Kontrazeptiva	7	5	1	6	4	2	0	1	0	0	0	2
Antibiotika	1	6	4	0	3	1	1	3	0	1	2	1
And. Medikamente	36	48	5	26	31	5	14	19	2	9	8	2
Raucher oder früher Raucher	32	31	1	11	30	1	11	11	0	5	13	0
.....												
Chem. Dämpfe	11	15	1	8	19	4	2	5	0	2	6	1
Reizgase	6	9	2	4	7	2	3	2	1	2	2	1
Rauch und Staub	8	24	3	7	17	2	5	11	0	4	10	1
Wohnort in Industriegebieten	5	13	4	3	7	2	1	4	0	1	3	1
Scharfe Getränke pur (jetzt)	12	5	57	10	2	30	3	1	18	7	4	8
Alkoholkonsum eingeschränkt *	20	18	57	19	14	26	7	10	17	9	9	7
.....												
Wird sehr heiß gegessen	31	25	1	22	19	3	9	10	3	6	9	3
Wird sehr scharf gegessen	24	24	1	23	20	3	10	5	3	10	7	4
Wird sehr langsam gegessen	30	53	1	22	24	4	10	17	3	6	18	3
Wird sehr hastig gegessen	53	21	1	27	21	4	18	8	3	15	4	3
Wird sehr heiß getrunken	32	27	1	18	17	3	6	6	3	7	8	3
Wird sehr kalt getrunken	33	13	1	24	15	3	10	5	3	9	3	3
Colahaltige Getränke	6	5	2	5	4	4	1	0	4	0	3	4
Wird viel Kaffee getrunken	48	39	2	40	22	4	27	7	3	22	3	3
Andere reizstoffhalt. Getränke	19	10	2	13	7	4	8	3	4	5	0	3
Langjähriges Kantinenessen	33	27	1	23	16	3	11	6	2	13	7	3
Vitaminzufuhr (ausreichend)	19	7	11	16	2	13	4	0	6	8	1	7
Viel Obst *	37	22	27	27	13	29	13	11	18	10	6	10
Gemüse, frisch u. tiefgefr. **	15	14	20	6	7	23	5	3	13	9	3	6
Salat (ungekocht) **	15	3	20	8	2	23	5	3	13	10	1	6

DANKSAGUNG

Zum Schluß will ich all denen Dank sagen, ohne deren Hilfe und Mitarbeit die vorliegende Arbeit nicht so zustande gekommen wäre.

Dieser Dank gebührt zuallererst dem Leiter der Dermatologischen Universitätsklinik, Prof. Dr. O. P. HORNSTEIN, für die freundliche Überlassung des Themas.

Ferner möchte ich mich bei seinem Mitarbeiter, Dr. E. SCHIRNER, ganz herzlich für die jederzeit bereitwillig gewährte Hilfe und Unterstützung sowie die fachkundige Beratung bedanken.

Des weiteren sei hier auch daran erinnert, daß ohne die Arbeit und Mithilfe von Herrn F. SCHÖNBERGER sowie der übrigen Mitarbeiter in der Dokumentationsabteilung der Dermatologischen Klinik diese Dissertation kaum hätte erstellt werden können.

Ferner soll mein Dank auch Herrn W. IRLER gelten, der mit Geduld und Fachwissen bei der Auswertung des Datenmaterials im Institut für Statistik und Dokumentation (Leiter: Prof. Horbach) behilflich war.

Und nicht zuletzt soll auch die mühevolle Arbeit zahlreicher Stationsärzte unserer Klinik gewürdigt werden, ohne deren Datenerhebung als Grundlage dieser Arbeit es nie zu einer Leukoplakiestudie gekommen wäre.

LEBENSLAUF

Am 08. März 1958 kam ich, Ulrich Georg KARL, als erstes Kind des Oberstleutnants der Bundeswehr Ulrich Josef KARL und seiner Ehefrau, der Pädagogischen Oberassistentin Annelore KARL, geborene ZIMMERMANN, in Roth (Mittelfranken) zur Welt.

An Schulbildung kann ich nachweisen:

1) 4 Jahre Volksschule
   * Sept. 1964 - April 1965 : Volksschule Amberg
   * April 1965 - April 1968 : Volksschule Ebern
   * April 1968 - Juli 1968 : Kleinschule Michelsberg in Ulm

2) 9 Jahre Gymnasium
   * Sept. 1968 - Juli 1970 : Humboldt-Gymnasium in Ulm
   * Sept. 1970 - Mai 1977 : Neusprachliches Gymnasium in Hilpoltstein (Mfr.)

Am 24. Juni 1977 bestand ich am Neusprachlichen Gymnasium in Hilpoltstein das Abitur.

Seit dem Wintersemester 1977/78 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin, wobei ich am 2. August 1978 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 15. April 1980 die zahnärztliche Vorprüfung ablegte.
Am 10. Dezember 1982 bestand ich die zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen).

Ulrich Karl

COPY PRINT
8520 Erlangen Marquardsenstr. 21